



Sociedad
Venezolana
de Mastología

RIF: J-003313645

GUÍA VENEZOLANA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

*Esta publicación ha sido posible gracias a una colaboración
de Productos Roche S.A. RIF: J-000440581*

Coordinación General

Dra. Josepmilly Peña Colmenares

Comité Editorial

Dr. Jorge Pérez Fuentes,

Dr. Enrique López Loyo

Dr. José Antonio Muñoz

Dra. Jemcy Jahon

Dr. Gino Bianchi

Corrección y edición:

Dr. J. Ildefonso Arocha Rodulfo

Diagramación y portada:

Gerardo Hernández B.

Depósito legal:

DC2017001953

*Todos los derechos reservados,
Sociedad Venezolana de
Mastología.*

*Esta publicación ha sido posible
gracias a una colaboración de
Productos Roche S.A.
RIF: J-000440581*



Sociedad
Venezolana
de Mastología

RIF.: J-003313645

**GUÍA VENEZOLANA
PARA EL DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO
DEL CÁNCER
DE MAMA**

Contenido

Colaboradores	IV
Presentación	X
Capítulo 1. Pesquisa	1
Capítulo 2. Diagnóstico anatomopatológico	27
Capítulo 3. Lesiones premalignas	41
Capítulo 4. Manejo de las lesiones palpables y no palpables de la mama	65
Capítulo 5. Evaluación de la axila	79
Capítulo 6. Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS)	97
Capítulo 7. Conducta ante ganglio centinela positivo	121
Capítulo 8. Diagnóstico y tratamiento del estadio temprano	133
Capítulo 9. Terapia sistémica	151
Capítulo 10. Evaluación anatomopatológica postneoadyuvancia	191
Capítulo 11. Carcinoma localmente avanzado	209
Capítulo 12. Seguimiento	217
Capítulo 13. Reconstrucción mamaria	229
Capítulo 14. Cáncer metastásico.....	259

Colaboradores

(Por orden alfabético)

Víctor Arturo Acosta Marín

Cirujano Mastólogo, Centro Clínico de Estereotaxia – CECLINES, Caracas

Víctor Acosta Freitas

Cirujano Oncólogo-Mastólogo. Centro Clínico de Estereotaxia-CECLINES, Caracas

Luis Altuve

Ginecólogo. Sociedad Anticancerosa de Maracay y Clínica Guadalupe Maracay

Andreina Amaya

Médico Radiólogo. Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Aguerrevere. Caracas, Venezuela

Marines Attianesse

Imagenólogo- Mastólogo. Clínica El Ávila. Clínica Leopoldo Aguerrevere. Caracas-Venezuela

Doris Barboza

Radioterapeuta Oncólogo. Grupo de Radioterapia "GURVE" Clínica La Floresta. Caracas-Venezuela

Gonzalo Barrios

Cirujano Mastólogo. Servicio de Ginecología, Consulta de Mamas. Hospital Universitario Victorino Santaella. Los Teques, Estado Miranda, Venezuela

Mercedes Benitez

Radioterapeuta Oncólogo, Instituto de Oncología Luis Razetti, Caracas

Luis Betancourt

Cirujano Oncólogo-Mastólogo, Instituto de Oncología Luis Razetti. Caracas

Gino Bianchi

Médico Anatomopatólogo. Profesor Agregado. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Santa Sofía, Caracas-Venezuela

Miguel Bracho

Médico Cirujano. Unidad de Mastología y Atención Integral a la Mujer. Barcelona. Edo. Anzoátegui, Venezuela

Clementina Cabrera

Médico Radiólogo

Leider Campos

Cirujano General-Cirujano Oncólogo, Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, Caracas.

Alcira Capecchi

Radiólogo. Especialista en Imágenes. Centro Medico Docente La Trinidad, Caracas

Liliana Castillo

Oncología Médica. IOMPC-IVM. Valencia, Edo. Carabobo

Alberto Contreras Silva

Cirujano Oncólogo–Mastólogo. Centro Clínico de Estereotaxia “CECLINES”. Caracas –Venezuela

Ana Cecilia Contreras

Oncología Médica / Hematología. Torre D, anexa Centro Médico Guerra Méndez. Valencia, Edo. Carabobo

María Teresa Couthino

Oncología Médica. Centro Clínico de Estereotaxia/ CECLINES. Centro Integral de Oncología / CIO. Unidad Oncológica Sta. Paula / UNOSP. Caracas

Marjorie Chaparro

Medicina Nuclear. Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas

Elsa Di Leone

Medicina Interna/ Oncología Médica. Unidad Oncológica Sta. Paula. Centro Integral de Oncología, CIO. Caracas

Mary Franco

Oncólogo Médico, Adjunto al Servicio de Hemato-Oncología, Hospital Francisco Molina Sierra, Puerto Cabello, Estado Carabobo. Centro Médico Valle de San Diego, San Diego, Estado Carabobo.

Nino Ferri

Cirugía general-Mastología, Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez, Valencia, Edo. Carabobo

Carmen Leonor Garcés Reyes

Especialista en Anatomía Patológica. Entrenamiento en Patología Mamaria y Punciones Ecoguiadas por Ultrasonido Endoscópico. Adjunto del Servicio de Patología de la Policlínica Las Mercedes, Caracas

Cristina García Sebastián

Medicina Interna/Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica del HOLR. Clínica Sta. Paula. Caracas

Alí Godoy

Cirujano Oncólogo-Mastólogo. Instituto de Oncología Luis Razetti, Caracas

Álvaro Gómez

Cirujano Mastólogo. Clínica Urológico San Román, Caracas

Otto González

Cirujano Plástico, Hospital Oncológico. Padre Machado, Caracas

Manuel Gordon

Cirujano Plástico, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas

Gerardo Hernández Muñoz

Cirujano General. Cirujano Oncólogo. Mastólogo. Clínica Leopoldo Aguerrevere, Unidad de Mastología. Expresidente de la Sociedad Venezolana de Mastología (SVM)

Juan Ernesto Hernández

Cirujano oncólogo. Unidad de Mastología. Clínica Leopoldo Aguerrevere. Caracas

Kathy Hernández

Anatomopatólogo, Centro Médico Docente El Paso, Los Teques, Edo. Miranda

Ana Hollebecq

Cirujano Plástico, Instituto de Oncología Luis Razetti, Caracas

Jemcy Jahon

Médico Radiólogo Imagenólogo Mastólogo. Centro Clínico de Maternidad Leopoldo Aguerrevere. Unidad de Mastología. DAMAS. Diagnóstico Avanzado para la Mujer Activa en Salud. Departamento de Radiología, Centro Ambulatorio José González Rincón, IVSS, Caracas

Fabiola José Lanz Urbina

Médico Anatomopatólogo. Centro Medico, Av. Luís del Valle García, P.B Local 4, Maturín. Estado Monagas, Venezuela

Jesús Lastra

Cirujano General-Cirujano Oncólogo-Mastólogo; Adjunto I, Servicio de Cirugía, Hospital Central Luís Ortega de Porlamar. Estado Nueva Esparta

Belkys López

Radioterapeuta oncólogo. GURVE. CMDLT. Caracas

Carmen López

Anatomopatólogo del Instituto José Antonio O'Daly, Universidad Central de Venezuela. Dermato- patólogo del Instituto Jacinto Convit. Profesora de la Escuela José María Vargas

Enrique López-Loyo

Anatomopatólogo. Jefe del Departamento de Patología del Instituto Urológico San Román, Caracas.

Humberto López

Médico Cirujano. Instituto Venezolano de Mastología. Valencia Edo. Carabobo, Venezuela

Josefina Llamas

Médico Radiólogo – Instituto Venezolano de Mastología – Valencia, Edo Carabobo

Carmen Elena Marín

Médico Anatomopatólogo. Centro clínico de Estereotaxia-Ceclines/ Centro Clínico Maternidad Leopoldo Aguerrevere. Caracas, Venezuela

Oscar Martínez

Médico Radiólogo, CECLINES/CS. Don Bosco, Caracas

Francisco Melanoscino

Especialista en Anatomía Patológica, Clínica de Mamas, Barquisimeto, Estado Lara

Carlos W. Montesino Acosta

Medicina Interna/Oncología Médica. Hospital central de Maracay. Edo. Aragua

Leopoldo Moreno Brant

Médico Cirujano General. Cirujano Oncólogo. Policlínica Las Mercedes, Caracas.

Carolina Muñoz

Oncología Médica. Unidad de Mastología y Atención Integral a la Mujer. Barcelona, Edo. Anzoátegui

José Antonio Muñoz

Cirujano General. Cirujano Oncólogo. Mastólogo. Servicio Oncológico Hospitalario (HOPM). Adjunto al Servicio de Patología Mamaria. Bibliotecario de la Sociedad Venezolana de Mastología (SVM)

Carlos Núñez

Cirujano General. Cirujano Oncólogo. Adjunto Servicio de Cirugía del Hospital. Dr. Domingo Luciani

Sara Ott Itriago

Radioterapeuta Oncólogo, Servicio de Radioterapia, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas

Cesar Pacheco

Cirujano Mastólogo. Unidad de Mastología, Lecherías

Yamila Padrón Rincón

Médico cirujano/Oncología Médica. Unidad de Mastología y Atención Integral a la Mujer. Barcelona, Edo. Anzoátegui

Lada Palacios

Médico Radiólogo. Policlínica Metropolitana. Caracas, Venezuela

Ricardo Paredes

Cirujano Oncólogo-Mastólogo. Unidad de Mastología, Clínica Leopoldo Aguerrevere

Zulay Pastrán Romero

Medicina Interna/Oncología Médica. Policlínica Metropolitana, Caracas

Josepmilly Peña Colmenares

Cirujano General. Cirujano Oncólogo. Mastólogo. Servicio Oncológico Hospitalario (HOPM). Adjunto al Servicio de Patología Mamaria. Presidenta de la Sociedad Venezolana de Mastología (SVM)

Marihorgen Pérez

Médico Anatomopatólogo. Especialista en Mastología. Patólogo-Mastólogo de la Unidad de Patología Mamaria, Hospital Universitario de Caracas. Caracas-Venezuela

Jorge Pérez-Fuentes

Médico Radiólogo. Centro Clínico de Estereotaxia Ceclines. Caracas-Venezuela

Adriana Pescifeltri

Cirujano General, Mastólogo. Hospital Universitario de Caracas, Clínica Leopoldo Aguerreve, Unidad de Mama.

Adriana Pizarro P

Radiología-Mastología, Centro Médico de Caracas, Caracas

Juan Carlos Pozo Parilli

Cirujano Mastólogo Clínica El Ávila, Caracas

José Prince Duno

Cirujano Oncólogo–Mastólogo. Instituto Venezolano de Mastología. Valencia-Venezuela

Ana Karina Ramírez

Anatomopatólogo/Patología Mamaria, CECLINES, CCM Leopoldo Aguerreve, Caracas

Ricardo Ravelo

Cirujano Oncólogo – Mastólogo. Centro Clínico de Estereotaxia “CECLINES”. Caracas-Venezuela

Nilian Rincón

Cirujano Plástico, Hospital Oncológico Padre Machado, Caracas

Julio Rivas

Médico Cirujano. Clínica de Mamas. Barquisimeto, Edo. Lara, Venezuela

Juan Carlos Rodríguez Agostini

Cirujano General/Cirujano Oncólogo/Mastólogo. Oncomédica, Caracas

Sandra Romero

Médico Anatomopatólogo. Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas- Venezuela

Ana María Rooks

Médico Radiólogo

Josefina Rosales

Radiólogo Mastólogo. Centro Médico de Caracas

Laura Ruan

Radioterapia Oncológica, Grupo Gurve. Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas

Carmen Salas

Anatomopatólogo, Hospital Oncológico Padre Machado/Clínica Ávila, Caracas

Lianeth Salazar

Cirujano Plástico, Instituto de Oncología Luis Razetti, Caracas

Felipe Saldivia

Cirujano Oncólogo-Mastólogo. Hospital Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño. Valencia

Néstor Sánchez C

Médico Cirujano. Radiooncólogo. Hospital de Clínicas Caracas

Carmen Silva

Anatomopatólogo. Clínica El Ávila, Caracas

Carmen Umbría Rondón

Oncólogo Médico. Jefe del Departamento de Terapéutica Oncológica y Coordinadora de la Residencia Programada de Oncología Médica del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas. Oncólogo Adjunto de Oncomédica, La Castellana, Caracas

Eduardo Undreiner

Oncólogo Médico.

Jorge Uribe

Cirujano Oncólogo –Mastólogo. Clínica de mamas. Barquisimeto-Venezuela

Yasmín Velázquez

Cirujano Oncólogo. Centro Médico Paso Real. Servicio Oncológico Hospitalario, IVSS.

Presentación

La Visión y Misión de la Sociedad Venezolana de Mastología (SVM) es fomentar el estudio y tratamiento integral de la glándula mamaria por un equipo multidisciplinario, a través de la difusión de la información científica actualizada, a médicos, pacientes y la comunidad, siguiendo principios bioéticos, y ser una organización dinámica, autosustentada, de referencia nacional e internacional, en la divulgación de la información científica en el área de la mastología y en generar espacios de encuentro con la comunidad y entes gubernamentales en el área de la salud.

Uno de los objetivos de la gestión de la Junta Directiva de la SVM 2015-2017 es programar y realizar “consensos” interdisciplinarios” sobre diferentes temas de la Mastología; no obstante, existe una significativa cantidad de Consensos pendientes, y otros que necesitan actualización. Desde luego, existen otras metodologías para cumplir con la referida misión de divulgación científica de la sociedad, siendo una ellas, tan importante como los consensos, la elaboración de la Guía Venezolana para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama, con la activa participación de destacados miembros de la sociedad, agrupados en catorce mesas de trabajo, cada uno de ellas con el respectivo coordinador.

Para llevar a cabo esta importante actividad, hemos contado con la inestimable colaboración recibida de Laboratorios Roche. C.A, coordinada por las doctoras Silvia Molero, y el Dr. J. Ildefonso Arocha R, coordinador de la edición de la citada obra.

En concreto, la mencionada actividad consistió en desarrollar y editar la “Guía venezolana de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama”, la cual es un texto comprensible, didáctico y actualizado con la incorporación de los algoritmos procedentes, contenido en un medio digital (CD, web), basado en la evidencia disponible, para proporcionar al médico (especialista o no) la orientación necesaria del abordaje adecuado y precoz de esta patología.

Dadas las múltiples manifestaciones, formas de presentación y grados de afectación del cáncer de mama, se hizo imperativo que la información fuera consistente y concisa, de esa manera se plantearon los siguientes objetivos: Difundir la información científica actualizada a médicos y a especialistas de las diferentes ramas de la mastología; ser punto de partida de referencia nacional e internacional, en la divulgación de la información científica en esta área, desarrollar y editar un texto que sirva para establecer pautas para el

correcto diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, establecer pautas o modelos que sirvan de base para el desarrollo de la educación sanitaria en mastología a nivel nacional, centros hospitalarios, cursos y congresos sin dejar atrás una de los objetivos más importantes como es formular recomendaciones a organismos competentes en el área de la salud.

Estamos conscientes que el cáncer de mama, es la primera causa oncológica por la que se enferman y mueren las mujeres de nuestro país, razón por la cual su estudio implica el abordaje de una gran diversidad de tópicos que nos fue imposible resumirlos todos en esta guía, siendo uno de ellos y de los no menos importante, la calidad de vida de nuestras pacientes, pues todos conocemos los cambios no solo en el aspecto físico que muchas veces se traduce en la amputación traumática de un órgano tan importante para la mujer como es la mama, así como los cambios fisiológicos y emocionales que son inherentes al diagnóstico y al tratamiento oncológico, donde adquieren relevancia los programas de apoyo psicosocial, que muchas veces son desplazados a un segundo plano.

En ese mismo orden de ideas observamos que tampoco se incluye en la Guía el rol importantísimo que desarrollan las diferentes Organizaciones no Gubernamentales cuyo objeto es prestar ayuda a las pacientes, así como psicólogos, fisioterapeutas, especialistas en medicina paliativa, todos ellos pilares fundamentales, que deben estar presentes en todo momento al tratar una paciente con cáncer de mama. Se trata ciertamente de una materia pendiente para la próxima edición de la Guía.

Finalmente reiteramos que el tratamiento de esta patología debe ser multidisciplinario, tal como ha sido recogido categóricamente en la Guía Venezolana para Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama y que esta sirva de base a médicos y especialistas para un adecuado diagnóstico precoz y un tratamiento óptimo, de manera que el referido trabajo sirva de base para elaborar nuevas guías relacionadas con otros aspectos importantes del tratamiento del cáncer de mama.

Así mismo reiteramos nuestro agradecimiento por la invaluable colaboración a la empresa Laboratorios Roche S.A. para llevar feliz término este importante cometido de la Sociedad Venezolana de Mastología, e igualmente a todos los especialistas que colaboraron con sus aportes científicos para la elaboración del presente trabajo.

Dra. Josepmilly Peña Colmenares

*Presidenta de la Sociedad Venezolana de Mastología
Caracas, julio 2017*

1. Consenso de detección temprana de cáncer de mama. Pesquisa oportunista. Pesquisa en cáncer de mama

Josepmilly Peña Colmenares¹, Jorge Pérez², Jemcy Jahon², José Muñoz¹, Eduardo Undreiner³, Gino Bianchi⁴, Enrique López⁴, Gerardo Hernández¹, Víctor Acosta F¹, Leopoldo Moreno¹, Ricardo Paredes¹, Álvaro Gómez¹, Alberto Contreras¹, Ricardo Ravelo¹, Juan Carlos Rodríguez¹, Jesús Lastra¹, Carlos Núñez¹, Cesar Pacheco¹, Adriana Pizarro², Juan Carlos Pozo¹, Felipe Saldivia¹, Carmen García⁴, Antonieta Porco⁷, María Inés Attianese², Josefina Rosales², Itala Longobardi², Josefina Lamas², Caren González², Patricia González², Luis Capote¹, Humberto López⁵, Alejandro Briceño¹, Livia Castillo¹, Adriana Pescifetri¹, Javier Soteldo⁵, Luis Vásquez¹.

Introducción

La Sociedad Venezolana de Mastología se reunió en el Salón- Dra.Greta.Acquattella del Banco de Droga Antineoplásica (BADAN) el 3 de Junio del 2016, con la finalidad de realizar el Decimo (10º) Consenso de Pesquisa Oportunista y Detección temprana de Cáncer de mama, en vista de la necesidad de establecer:

¿Cuál es la edad para comenzar la pesquisa mamaria?, ¿cómo se deben evaluar pacientes con mamas densas?, ¿cuál es el papel que se debe manejar partiendo de la premisa de que existen lesiones que nunca van a ser diagnosticadas o van a progresar?, ¿cuándo debe iniciarse una pesquisa?, ¿cuándo se sobrepone los beneficios sobre los llamados riesgos, que incluyen sobre- diagnósticos y falsos negativos? Estas son tan solo algunas de las muchas interrogantes que nos planteamos durante este Consenso, recordando una vez más que la Pesquisa debe formar parte de las políticas públicas del Estado en esta materia, las cuales hasta la presente fecha resultan inexistentes. Por esa razón el Consenso -insistimos- tuvo como objeto la Pesquisa Oportunista, en el desarrollo del mismo participó un selecto grupo multidisciplinario de especialistas, de las diferentes entidades federales, adscritos a establecimientos sanitarios públicos y privados (hospitales, clínicas, unidades de mama), además de representantes del MPPS y de la Sociedad Anticancerosa. Lamentablemente por razones de tiempo, distancia, límites de personas, no estuvieron todos los que hubiésemos querido.

1) Cirujano Oncólogo Mastólogo; 2) Médico Radiólogo Imagenólogo Mastólogo.; 3) Oncólogo Médico; 4) Anatomopatologo, 5) Cirujano General 6) Médico Genetista 7) Biologo.

Por otro lado, cabe destacar que la diversidad de conceptos, así como la gran cantidad de publicaciones internacionales aparecidas en los últimos cinco años, nos sirvió de base para tratar de unificar pautas consensuales sobre la pesquisa y de adaptarlas a la situación país, con la finalidad de ofrecer a nuestros médicos y pacientes una guía para el diagnóstico precoz de las lesiones malignas de la mama y realizar una Pesquisa Oportunista eficaz. Fue propicia la oportunidad para agradecer a la Sociedad Venezolana de Oncología, y en especial a la Dra. Ingrid Nass, por orientarnos en los lineamientos metodológicos para la realización del Consenso.

RESULTADOS DEL TRABAJO CONSENSUADO DE LAS DISTINTAS MESAS

MESA 1: Grupos de Riesgo

El Cáncer de Mama (CM) ocupa el primer lugar como causa de mortalidad e incidencia a nivel mundial, al igual que en nuestro país desde el año 2.009, por lo que constituye un problema de salud pública y al revestir tal carácter requiere la identificación de los factores de riesgo, a fin de ampliar el campo de acción sobre los diferentes niveles de prevención, primaria, secundaria y terciaria.

Se define Riesgo como la probabilidad que ocurra un suceso/evento no deseado o nocivo y se puede expresar como Riesgo Absoluto (RA) o Riesgo Relativo (RR).

Riesgo absoluto: Expresa la posibilidad de que una persona desarrolle la enfermedad en un determinado período de tiempo, que puede definirse para un período de años, o como riesgo acumulado vital.

Riesgo relativo: expresa la relación de la tasa de incidencia de una enfermedad en una población o grupo expuesto a determinado factor de riesgo, respecto a la incidencia en la población no expuesta.

Se define como **factor de riesgo** a todo elemento que aumente la probabilidad de padecer una enfermedad y la prevención del cáncer comprende cualquier acción destinada a reducir el riesgo de desarrollo del mismo. Para el cáncer de mama se reconocen dentro de los factores de riesgo:

1. Edad mayor de 40 años.
2. Antecedentes familiares o personales de cáncer de mama.
3. Menarquía precoz y/o menopausia tardía.
4. Nuliparidad o paridad tardía.
5. Factores hormonales, especialmente la administración de hormonas exógenas.

6. Enfermedades mamarias de tipo proliferativas.
7. Densidad mamaria. Epidemiológicamente, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es significativamente mayor en aquellas mujeres con elevada densidad mamaria¹.
8. Dietas ricas en grasas saturadas.
9. Obesidad.
10. Sedentarismo^{2,3,4}.

A. ¿CÓMO SE CALCULA EL RIESGO ?

La evaluación del riesgo es el proceso de identificación de los factores que contribuyen a que aparezca la enfermedad y el cálculo de la probabilidad. Puede ser cualitativa, si solo se identifica la presencia de los factores de riesgo y entonces el cálculo se expresa en categorías riesgo, o cuantitativa si se mide la contribución precisa de cada factor y se expresa en forma numérica.

La importancia del cálculo del riesgo es que permite a los particulares y al estado, en función de su estimación, definir conductas de prevención primaria, secundaria, en la población general y la población expuesta, modificación del estilo de vida, políticas educativas, planes de pesquisa, inversión en equipos y personal para diagnóstico precoz, investigación, ensayos, estudios poblacionales, entre otros.

Las recomendaciones generales para calcular el riesgo especialmente en el caso de pacientes con alto riesgo, se deben basar en perfiles individualizados. Lo ideal es que el riesgo de cada mujer se cuantifique en términos de probabilidad de desarrollo la enfermedad en un período determinado.

Cuando se trate de mujeres de **alto riesgo** deben utilizarse modelos de riesgo que constituyen una herramienta clínica, la cual complementa la evaluación integral como el GAIL, CLAUS, TYRER- CUZICK, BRCAPRO⁵⁻⁹ aunque resulta poco práctico para el oncólogo, debemos disponer de una consulta y un Consejo Genético que consiste en el proceso por el cual se **informa** a la persona del riesgo de padecer cáncer, de las posibilidades de transmitirlo a las siguientes generaciones, así como de las opciones de manejo que tiene esta situación, tanto médica como psicológicamente. Podemos resumir esto último precisando que el consejo genético es indispensable para la evaluación de riesgo, beneficios y limitaciones antes de decidir un test genético.

Los modelos más utilizados son el Gail (disponible online www.bcranal.nih) y el CLAUS pero no son indicadores absolutos de que se desarrollará un cáncer de mama, en contraste con los modelos que se utilizan para predecir la probabilidad de mutaciones del BRCA1 Y BRCA2 en pacientes o familia como el Myriad, Couch, BRCAPRO^{7,9,10}.

B. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO: PROMEDIO, INTERMEDIO, AUMENTADO

El cáncer de mama siempre ha sido considerado como una enfermedad multifactorial. Existen factores de riesgo que no pueden modificarse como son el sexo y la edad, menarquía temprana (< 10 años) y menopausia tardía (> 55 años) y otros modificables como el alcohol, la dieta rica en grasas y la obesidad sobre todo cuando nos referimos a mujeres posmenopáusicas donde la síntesis de estrógenos es secundaria a la conversión de andrógenos, recomendando mantener un peso ideal e índice de masa corporal entre (19-25%)^{12,13,14}. Recordemos que la carcinogénesis resulta de una compleja combinación de factores entre el genoma y el huésped y la respuesta del cuerpo al DNA y daño celular.

- Cuando hablamos de riesgo se identifican: riesgo promedio, riesgo intermedio y alto riesgo.
- Riesgo Promedio alude al caso de aquella mujer que tenga factores que no aumenten más de 1,5 de riesgo relativo^{14,15}.
- Riesgo Intermedio alude a aquella mujer con riesgo de Gail > 1,66.¹²
- Alto Riesgo¹² alude a aquella mujer que tenga:
 1. Riesgo individual alto respecto a la población en general (Test de riesgo).
 2. Cáncer de Mama hereditario. Pacientes portadora de mutaciones del BRCA1 y BRCA2¹⁶⁻²⁰.
 3. Lesiones histológicas de alto riesgo: hiperplasia atípica, CDIS, CLIS.
 4. Que hayan recibido Radioterapia externa al tórax entre los 10 y 30 años.
 5. Cáncer de mama bilateral diagnosticado a edad joven.
 6. Cáncer de mama en pacientes masculinos.
 7. Herencia judía Ashkenazi.
 8. Cáncer de mama con fenotipo tumoral triple negativo.⁸
 9. Específicas de Síndrome (asociadas a otros tumores).

C. DETECCIÓN TEMPRANA EN MUJERES

La mamografía ha resultado ser la mejor herramienta para el diagnóstico de cáncer de mama precoz, pero en Venezuela no existen campañas de pesquisa poblacional. La pesquisa oportunista debe ser adaptada a las características propias de nuestra población. Sin embargo, después de horas de discusión acerca del inicio de la pesquisa oportunista con mamografía, no se logró un consenso acerca de la edad de inicio, pues según el criterio de la mitad de los especialistas presentes la pesquisa oportunista debe comenzar a partir de los treinta y cinco (35) años, con controles anuales, todo ello en base a nuestras características poblacionales y a la experiencia de los participantes. La otra mitad fue partidaria de que debía iniciarse a los cuarenta (40) años. Por lo que queda a criterio médico empezar entre los treinta y cinco (35) o a partir de los cuarenta (40) años, en ambos casos con controles anuales. Pero en lo que sí todos los participantes estuvimos de acuerdo, fue en que a partir de los cuarenta (40) años

los controles deben ser anuales. La mamografía a edades más tempranas va a depender al cálculo de riesgo individualizado en pacientes de alto riesgo.

C. DETECCIÓN TEMPRANA EN MUJERES MAYORES 75 AÑOS

La mayoría de los estudios reportan que la pesquisa debe realizarse hasta los 75 años, tanto el equipo preventivo del —*Task Force* || como el de —*Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET)*||²¹⁻²³ sugieren que las mujeres que tengan comorbilidades moderadas a severas (EBOC,DM, IM, etc.) y su expectativa de vida sea menor es improbable su beneficio con la mamografía de pesquisa. A pesar que los programas de pesquisa de Europa y América excluyen a las mujeres mayores de setenta y cinco (75) años, en nuestra población se plantea que la pesquisa en mujeres de esa edad se realice cada dos años, si es su deseo y por supuesto si tiene comorbilidades leves.²¹

D. PESQUISA SELECTIVA EN HOMBRES DE ALTO RIESGO. PERTINENTE?

Los hombres que sean catalogados de alto riesgo, o que pertenezcan a una familia con detección del BRCA 1 o ; o con antecedentes familiares en primer grado con cáncer de mama, cáncer de ovario, o dos familiares con cáncer de mama u ovario en segundo grado, deberán acudir a consulta de riesgo y tratarse según los parámetros que se aplican a la mujer de alto riesgo, por tanto la pesquisa se practicará como a una paciente de alto riesgo.

F. PRUEBAS DE IMÁGENES PARA LOS DIFERENTES GRUPOS DE RIESGO

Todas las mujeres a quienes se les realicen un estudio de pesquisa oportunista deben ser estudiadas con mamografías digitales de adquisición de campo completo, y en los casos de mujeres con riesgo aumentado debe asociarse con estudios de tomosíntesis.²⁴ En la actualidad, en aras de la disminución de la dosis suministrada, la combinación de imágenes en 2D reconstruidas actuales y la tomosíntesis es adecuada para el uso clínico de rutina en la interpretación de las mamografías de detección, en especial en los casos con mamas densas²⁵.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda no realizar examen de resonancia magnética (RM) de rutina para las mujeres, cuyo riesgo de cáncer de mama durante la vida sea inferior al quince por ciento (15%). No hay evidencia suficiente para hacer una recomendación a favor o en contra del examen de RM anual para las mujeres que tienen un moderado aumento del riesgo de cáncer de mama (un riesgo de por vida de 15% a 20% de acuerdo con los instrumentos de evaluación de riesgo que se basan principalmente en los antecedentes familiares) o que pueden tener un mayor riesgo de cáncer de mama sobre la base de ciertos factores, tales como: tener antecedentes personales de cáncer de mama, el carcinoma ductal *in situ* (CDIS), el carcinoma lobular *in situ* (CLIS), hiperplasia ductal atípica (HDA), hiperplasia lobular atípica (LAI).

pica (HLA), tener mamas densas (“extremadamente” o “heterogénea” densa) como se ve en una mamografía.

Si se utiliza la RM, debe ser un examen complementario a una mamografía de detección. Esto es porque aunque una resonancia magnética es una prueba más sensible (que es más probable para detectar el cáncer que una mamografía), existe un porcentaje de falsos negativos (para cáncer de mama) que la mamografía sí detectaría.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda la Resonancia Magnética adicional a la mamografía en pacientes de alto riesgo (historia familiar de cáncer de mama, ovario, mutaciones de BRCA1 Y 2, historia de radiación en el tórax entre los diez (10) y treinta (30) años por Enfermedad de Hodking) con un riesgo > 20% definidos por los modelos de predicción de riesgo dependiente de historia familiar. La pesquisa debe iniciar 10 años antes de la edad de aparición del cáncer en la persona más joven de la familia, pero nunca antes de los 25 años, si fuese el caso de cáncer mama familiar. Ejemplo si la madre se le realizó el diagnóstico a los treinta y seis (36) años, la pesquisa con RM y mamografía debe iniciarse a los veinte y seis (26) años. Sin embargo, lo más relevante es que este tipo de pacientes deben provenir de una consulta de asesoría genética, pues sobre la base de ello se planteará: Pesquisa/ Tratamiento Bloqueo hormonal /Cirugía reductora de Riesgo, según sea el caso.

Referencias bibliográficas

1. Hruska CB, Scott CG, Conners AL, Whaley DH, Rhodes DJ, Carter RE. Background parenchymal uptake on molecular breast imaging as a breast cancer risk factor: a case-control study. *Breast Cancer Res.* 2016 Apr 26; 18 (1):42.
2. MPPS.2016 Norma de Pesquisa del Programa Nacional de Oncología.
3. MPPS.2012. Fundamentos de las Normas de los Programas de Salud. Prevención y Control del Cáncer. Capítulo V, pág. 75- 94.
4. MPPS.2012. Normas del Programa de Oncología. Prevención y Control del Cáncer.
5. Software Cancer gene South Western University (BRCAPRO y otros modelos de cálculo empírico para cáncer de mama, colon, próstata y melanoma) <http://bit.ly/1fJAJUX>.
6. Breast Cancer Risk assessment Tool (National Cancer Institute). Adaptación del modelo de Gail <http://1.usa.gov/1pXdU2M>.
7. BOADICEA Model. University of Cambridge. Centre for Cancer Genetic Epidemiology. Modelo para cálculo empírico de riesgo de cáncer de mama. <http://bit.ly/1fJASHX>.
8. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Alto Riesgo para Cáncer de Mama .Octubre 2014.
9. Mazzola E, Chipman J, Cheng SC, Parmigiani G. Recent BRCAPRO upgrades significantly improve calibration. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(8):1689-95.
10. Engel C, Fischer C. Breast Cancer Risks and Risk Prediction Models. *Breast Care* 2015;10:7-12.
11. Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, Léoné M, Dumont M, Neuhausen SL, et al.: RAD51 135G->C modifies breast cancer risk among BRCA2mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(6): 1186-1200.
12. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *Oncologist.* 2003; 8(4): 326-34.

13. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006; 295: 629-42.
14. Pruthi S, Brandt K, Degnim A, Goetz M, Perez E, Reynolds C, et al. A Multidisciplinary Approach to the Management of Breast Cancer, Part 1: Prevention and Diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82 (8):999-1012.
15. Hollingsworth AB, Singletary SE, Morrow M, Francescatti DS, O'Shaughnessy JA, Hartman AR et al. Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer. *Am J Surg*. 2004; 187(3): 349- 62.
16. Pharoah PD, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA : Polygenes, risk prediction, and targeted prevention of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008; 358 :2796–2803.
17. Howell A, Anderson A, Clarke R, Duffy S, Evans G, Garcia- Closas M et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2014; 16(5): 446.
18. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, et al.: Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997; 15(1): 103–05.
19. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, et al.: Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(24): 1874-78.
20. Thompson D, Easton D: Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11(4): 329–36.
21. Lansdorp-Vogelaar I, Gulati R, Mariotto AB, Schechter CB, deCarvalho TM, Knudsen AB, et al. Personalizing age of cancer screening cessation based on comorbid conditions: model estimates of harms and benefits. *Ann Intern Med*. 2014; 161: 104-12.
22. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Krapcho M, et al. Collaborative modeling of the benefits and harms associated with different U.S. breast cancer screening strategies. *Ann Intern Med*. 2016; ;164(4):215-25
23. Albert L. Siu, MD, MSPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann of Internal Med*. 2016; 164 (4) :279-96.
24. *Radiology*: Volume 267: Number 1—April 2013.
25. *Radiology*: Volume 271: Number 3—June 2014.

MESA 2: Pruebas Genéticas

Introducción

El cáncer de mama es una patología compleja, que resulta de una interacción de múltiples factores ambientales, hormonales, estilo de vida, además del genoma de cada individuo. Los primeros factores mencionados son modificables y representan una oportunidad de reducción de riesgo para muchas mujeres, sin embargo la fracción genética o hereditaria, todavía no puede ser sujeta a modificación alguna. No obstante, la determinación temprana de individuos con riesgo genético en familias susceptibles, en la actualidad, es un tema de gran relevancia, ya que cada vez más la investigación científica se ocupa del desarrollo de protocolos de prevención e intervención temprana para estos sujetos.

La mayor proporción de casos diagnosticados de cáncer de mama son esporádicos (70%). Existe otro grupo de cáncer de mama (25-30%) donde se evidencia una predisposición familiar, sin embargo en este grupo de pacientes, no se han identificado a ciencia cierta los causantes de esta tendencia y se especula que puede ser una conjunción de factores genéticos y ambientales. El grupo de pacientes que nos concierne en este aparte, es aquel con riesgo a desarrollar cáncer de mama hereditario, que es de baja frecuencia y representa sólo 5-10% de todos los casos. Existen características sugestivas del cáncer asociado con predisposición hereditaria que incluyen: presentación en edades tempranas, un aumento de prevalencia de cáncer bilateral, asociación con otras neoplasias, además de una historia familiar importante de cáncer.

En los años 1990 se describen por primera vez genes relacionados a un aumento de riesgo de padecer cáncer de mama. Específicamente, la clonación del gen BRCA1 en el cromosoma 17 en 1994¹ y de un segundo locus de alto riesgo en el cromosoma 13 (BRCA2) en 1995², marcó el inicio de una era donde paulatinamente se comienza a apreciar la influencia de la oncogenética en la detección, tratamiento y prevención del cáncer de mama. Mutaciones en estos dos genes (BRCA1 y BRCA2) de alta penetrancia¹ están asociadas al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH) que se transmite de manera autosómica dominante^{2,3}. De hecho, el riesgo acumulado para desarrollar cáncer en los pacientes con SCMOH excede el 50% para la edad de los 50 años y puede llegar hasta un 85% a los 70 años⁴. Más aún, el riesgo de un nuevo cáncer primario a los 10 años después del primer diagnóstico en portadores de mutaciones en BRCA1 es de 43% para cáncer de mama y 12% para cáncer de ovario.

1 La penetrancia genética es la proporción de individuos de una población que expresan el fenotipo patológico, entre todos los que tienen el alelo mutado. Este concepto aplica a enfermedades dominantes.

2 El individuo expresará la patología teniendo un solo alelo mutado.

3 Aquellos que heredaron la mutación genética.

4 Región del gen que se transcribe y codifica para una proteína.

Y en portadores de mutaciones en BRCA2 es de 34% para cáncer de mama y 6% para cáncer de ovario⁵. Esto hace fundamental el interés creciente en realizar los estudios moleculares predictivos en estos pacientes.

Otros síndromes que también tienen una fuerte asociación con susceptibilidad a padecer cáncer de mama incluyen el síndrome de Li- Fraumeni (LFS), asociado a mutaciones de TP53; la enfermedad de Cowden (CD), asociadas a mutaciones de PTEN y cáncer gástrico difuso hereditario con cáncer de mama lobulillar, asociado a mutaciones de CDH1, entre otros. Cada uno de estos síndromes tiene una frecuencia relativamente baja y suele presentar características clínicas distintivas. Sin embargo, si en la consulta se presenta una paciente joven con cáncer de mamá y sin evidencia de mutaciones en BRCA, se hace fundamental considerar estas otras posibilidades. No obstante, reconocer los fenotipos específicos desde el punto de vista sindromático es relevante para asegurar y conducir la prueba genética adecuada, ya que si la familia conoce su estado de portador el proceso de toma de decisiones se puede manejar con más naturalidad y firmeza.

El avance de las técnicas moleculares y el advenimiento de las plataformas genéticas de nueva generación, ha permitido que en la actualidad se puedan estudiar múltiples genes a la vez, y su uso se hará cada vez más frecuente día a día.

A. ESTIMACIÓN DE RIESGO EN CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Desde finales del siglo pasado se han desarrollado una serie de modelos y sistemas de puntuación tanto para predecir el riesgo de padecer cáncer de mama en el tiempo^{6,7}, como para estimar la probabilidad que una persona sea portadora de una mutación genética. Aunque los modelos actuales pueden dar una estimación bastante precisa del riesgo de padecer la enfermedad, es decir se puede indicar a una mujer con suficiente grado de certeza si tiene un aumento de riesgo de por vida; es imposible dilucidar cuáles de nuestras pacientes van o no a desarrollar el cáncer. Es por eso que en estos momentos se están incluyendo parámetros adicionales como la densidad mamográfica⁸, diversos polimorfismos de nucleótido simple⁹ y otros factores que tienen que ver con el estilo de vida, a fin de mejorar los algoritmos de estimación de riesgo. Sin embargo, se necesitan más estudios en grandes cohortes de pacientes para validar todos estos criterios.

Como ya mencionamos, existen también modelos empíricos de predicción que ayudan a detectar a individuos y familias con síndromes de cáncer de

5 *Región del gen que no se transcribe.*

6 *Familiares de primer grado: padres, hijos y hermanos. De segundo grado: nietos, abuelos y tíos.*

mama hereditario, que es lo que nos ocupa en esta sección. Estos algoritmos y sistemas de puntuación toman en cuenta las características personales y familiares del caso, para así determinar los riesgos a los que están expuestas estas familias y cuáles grupos se beneficiarían de las pruebas genéticas. Todos ellos pueden ser utilizados en individuos que ya han desarrollado cáncer, y también en familiares asintomáticos. Los modelos más usados, y con mejores resultados para calcular la probabilidad del estado portador³ son BOADICEA (—*The Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm* ||- Análisis de la incidencia de la enfermedad de mama y ovario y algoritmo para estimar el estado portador) y el BRCAPRO (—*Risk Estimator for Breast and Ovarian Cancer* ||- estimador de riesgo para el cáncer de mama y ovario), además del modelo de puntuación de Manchester^{10,11}.

Estos modelos son fundamentales para decidir si procede realizar la prueba genética en BRCA1 y/o 2, del mismo modo son de gran utilidad para elaborar recomendaciones preventivas en aquellas familias en las que no se encuentran mutaciones o cuando no existe la posibilidad de realizar el estudio genético. Por lo que se recomienda, de ser posible, utilizar alguna de estas herramientas en la consulta para seleccionar con criterios sólidos los sujetos que van a ser sometidos a un análisis molecular, sobre todo conociendo los costos que implican para el paciente. Lamentablemente, estos modelos se basan en predicción de mutaciones en BRCA1 y/o 2, y no se incluye aún el estudio de variantes en otros genes de susceptibilidad.

Somos conscientes que los modelos de riesgo actualmente utilizados han sido desarrollados en otras latitudes y fueron validados en poblaciones que no necesariamente tienen las mismas características que la nuestra. Por ello, deben ser utilizados con cierta cautela, sin embargo a medida que su uso se haga más frecuente en nuestra práctica clínica, podremos establecer pautas que se adecúen a nuestro entorno.

B. TIPOS DE PRUEBAS GENÉTICAS

Las pruebas genéticas comerciales en laboratorios certificados comenzaron en 1996 en los Estados Unidos, y las pautas de las sociedades profesionales desde hace algún tiempo ya reconocen el valor del uso de estas pruebas para la estimación de riesgo en el marco del consejo genético^{12,13,14}. También en Europa, Australia, Israel e Islandia tienen tiempo ofreciéndose estudios genéticos específicos, que corresponden a los síndromes hereditarios que se han ido identificando a lo largo del tiempo. Estos análisis en un principio se basaban en la secuenciación completa del gen incluyendo las regiones límite entre exones⁴ e intrones⁵. Recientemente, un estudio de prevalencia demostró que entre 48.456 pacientes aproximadamente 10% eran portadores de rearrreglos genómicos largos (LGR), que no son detectados por secuenciación. Más importante

aún 21% de estos portadores resultaron ser de origen Latino Americano o de las islas del Caribe ¹⁵. Lo que demuestra que el estudio de genes de susceptibilidad debe incluir un método que analice la existencia de estos rearrreglos (LGR), para que la prueba sea más fidedigna. La mayoría de los laboratorios certificados por la CLIA (—Clinical Laboratory Improvement Amendments|) en los Estados Unidos y los acreditados en Europa, incluyen en sus pruebas este tipo de análisis. Lamentablemente, en Venezuela todavía no contamos con un ente regulador que certifique que se cumplan los estándares internacionales en los laboratorios de genética molecular que poco a poco han ido surgiendo el país, sin embargo, esperamos que muy pronto esto sea una realidad.

En los últimos años se ha incrementado la búsqueda y descubrimiento de genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, y las nuevas tecnologías, como la secuenciación de última generación (**NGS** —*Next Generation Sequencing*|) ha posibilitado el desarrollo de novedosas pruebas diagnósticas. El hecho de poder evaluar una cantidad importante de genes a la vez tiene múltiples ventajas, no obstante, también ha tenido sus complicaciones como el hallazgo de otro espectro de variantes genéticas menos comunes y cuyo significado a nivel de riesgo y clínico está menos dilucidado¹⁶, dificultando su interpretación.

La introducción de paneles de genes múltiples representa una importante, nueva y creciente tecnología. El consejo genético tradicional y la toma de muestras basadas en características sindromáticas para estudiar un gen específico, unos pocos genes de alta penetrancia, para la predisposición a cáncer ha sido lo usual durante décadas. Sin embargo, con los avances de las técnicas moleculares, que incluyen las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, estos paradigmas han sido controvertidos. Ahora las pautas americanas incluyen una discusión de los paneles de genes múltiples para cáncer hereditario como una alternativa efectiva en cuanto a costo y tiempo cuando se compara con evaluar secuencialmente más de dos genes individuales asociados a un fenotipo dado, o cuando una presentación atípica o incompleta en la historia familiar impide determinar el gen más apropiado que debe ser estudiado ¹⁴.

Sin embargo, esta migración hacia las nuevas plataformas genómicas lleva implícita nuevos retos para los médicos encargados de realizar el consejo genético de alto riesgo ¹⁷.

Desde que se comenzaron a implementar estas nuevas tecnologías se han encontrado deficiencias significativas en los conocimientos previos en cuanto a los fenotipos gen-específicos. Adicionalmente, la prevalencia de variantes de significado incierto (VUS) y de hallazgos inesperados, como mutaciones en genes que no explican las características clínicas, retan la eficiencia del consejo genético¹⁸. Las pautas de manejo de riesgo sustentadas por grados variables de evidencia, ya han sido elaboradas para mutaciones en genes de alta pene-

trancia y los síndromes asociados con ellos. Sin embargo, hasta los momentos no existen pautas para mutaciones en aquellos genes que confieren riesgo intermedio o bajo. Por lo tanto, se hace difícil evaluar los mismos, y su implementación clínica, hasta que se cuente con las evidencias suficientes para su validación ¹⁶. Estas situaciones representan un reto y resaltan el valor de la consulta experta en genética médica.

En estos momentos en Venezuela, se está comenzando a utilizar las plataformas de genes múltiples que redundan en una relación positiva costo-beneficio para el paciente. Se recomienda realizar el estudio molecular de los pacientes y familias en las que se presume cáncer hereditario utilizando plataformas que incluyan sólo los genes de alta penetrancia (BRCA1/2, TP53, PTEN, CDH1, PALB2, CHEK2 y ATM), que confieran un riesgo elevado para cáncer de mama y que cuenten con pautas internacionales para el manejo de riesgo.

C. ASESORAMIENTO GENÉTICO

El asesoramiento genético —es el proceso de ayudar a la gente a entender y adaptarse a las necesidades médicas, psicológicas e implicaciones familiares de las contribuciones genéticas a la enfermedad (cáncer de mama en este caso en particular)|| ¹⁹ y por lo tanto cumple un papel importante desde el punto de vista educativo y de apoyo, con el objetivo de fomentar la autonomía del paciente en cuanto a sus decisiones, además de contribuir al proceso de adaptación al riesgo.

Un asesoramiento genético bien estructurado influye favorablemente sobre el manejo médico quirúrgico del cáncer de mama, así como también contribuye con la implementación de estrategias adecuadas para la pesquisa y reducción de riesgo. Se necesita entrenamiento especializado para adquirir el nivel de competencia necesario a fin de conducir el proceso de asesoramiento genético de manera apropiada, incluyendo la interpretación de los resultados de los exámenes moleculares, que cada vez se hace más complejo con el advenimiento de nuevas tecnologías.

El asesoramiento genético, entonces es fundamental para identificar individuos a riesgo y tamizar los pacientes que necesitan pruebas genéticas. Como se discutió en el 12 Congreso Internacional de Genética Humana/ 61 Reunión Anual de la Sociedad de Genética Humana, y en el 5to simposio Internacional de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario, se sugieren cuatro pasos fundamentales dentro del proceso:

1. Evaluación inicial del paciente: Donde se recolecta la historia personal y familiar del paciente, tratando de evaluar su tolerancia al riesgo.
2. Fase de investigación: Se calcula el riesgo del paciente, utilizando los modelos de estimación de riesgo y se valora la necesidad de las pruebas moleculares, indicándose de ser necesarias.

3. Etapa de información: el médico discute el cálculo de riesgo con el paciente de la forma más clara posible (gráfica, verbal, videos), incluyendo el resultado de la prueba genética si es el caso.
4. Discusión de sugerencias de seguimiento y tratamiento.

Sabemos que a medida que vaya aumentando la información con respecto a los riesgos genéticos, los médicos que conducen la consulta mastológica se van a ver cada vez más en la necesidad de discutir los riesgos con los pacientes e identificar las familias de alto riesgo a fin de derivarlos a la consulta genética especializada.

Las guías internacionales son claras cuando establecen el tipo de paciente que debe ser referido a asesoría genética, tomando en cuenta las pautas de la NCCN:

En sujetos que **NO** tienen historia personal de cáncer de mama invasivo, o carcinoma ductal *in situ*, pero sí una historia familiar de cáncer:

- Mutación genética conocida en algún miembro de la familia (BRCA1/2, TP53, PTEN, u otra en genes conocidos de predisposición).
- Dos o más carcinomas mismo lado de la familia (materna o paterna) a cualquier edad.
- Familiar con cáncer invasivo de ovario Familiares de primero⁶ o segundo grado con diagnóstico de cáncer de mama a los 45 años o menos.
- Historia personal o familiar de tres o más de los siguientes cáncer (especialmente si son de aparición temprana): cáncer de páncreas, cáncer de próstata, sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores de cerebro, cáncer de endometrio, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, manifestaciones dermatológicas (hamartomas, pólipos colónicos, etc.), pólipos hamartomatosos en tracto gastrointestinal o cáncer gástrico difuso). Incluye múltiples primarios en un mismo individuo. (incluyendo enfermedad bilateral) a cualquier edad.
- Dos o más individuos con cáncer de mama primarios del familia.
- El individuo es miembro de una población con predisposición genética elevada (Ashkenazi, etc.)

Lamentablemente en nuestro país no existe una cantidad suficiente de unidades, ni de personal entrenado para cubrir los requerimientos de un consejo genético adecuado y es necesario comenzar a formar y adiestrar profesionales en el área para aliviar el trabajo de los especialistas encargados de la consulta mastológica, sobre todo cuando se trata de individuos de alto riesgo y de la posibilidad de que los mismos tengan algún síndrome hereditario.

D. INDICACIONES DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS

Como hemos señalado en el aparte anterior, lo recomendable es conducir a los miembros de una familia en la que existe sospecha de cáncer de mama hereditario a asesoramiento genético, para que en este proceso se decida la pertinencia, o no, del análisis molecular y el tipo de estudio más adecuado. Sin embargo, conscientes como estamos que el acceso a estos servicios es limitado en el país, **el médico involucrado en la consulta de mastología debe conocer las pautas recomendadas para la realización de las pruebas genéticas. Estas guías son actualizadas y publicadas anualmente por la NCCN.**

- La indicación por excelencia para realización de una prueba genética en un individuo sano o enfermo, es aquel que tiene algún familiar en el que se haya detectado previamente una mutación en alguno de los genes de susceptibilidad. **En este sujeto se debe buscar la presencia y/o ausencia de la mutación previamente reportada.**
- Hombre con cáncer de mama.
- Mujer con cáncer de ovario invasivo.
- Cáncer de mama en menores de 45 años.
- Cáncer de mama en menores de 50 años y:
 - Otro cáncer primario adicional
 - Familiar de primero, segundo o tercer grado con cáncer de mama a cualquier edad
 - Familiar de primero, segundo o tercer grado con cáncer de páncreas
 - Familiar con cáncer de próstata (Score de Gleason mayor o igual a 7)
 - Historia familiar desconocida o limitada
- Cáncer de mama triple negativo en menores de 60 años.
- Pacientes pertenecientes a grupos poblacionales con predisposición genética elevada (Ashkenazi, etc.).

En este último respecto, cabe mencionar que, aunque se han documentado miles de mutaciones en BRCA, el espectro de mutaciones en ciertas poblaciones que son aisladas geográfica o culturalmente puede ser limitado y caracterizado por la presencia de mutaciones específicas fundadoras. El caso más relevante que ha sido ampliamente estudiado es el de la comunidad judía Ashkenazi, donde existen 3 mutaciones altamente frecuentes, **que son responsables del 95% del cáncer de mama y ovario en esta comunidad.** Específicamente estas mutaciones son BRCA1 185delAG (187delAG), BRCA1 5382insC (5385insC) y BRCA2 6174delT. La primera ha sido reportada en población Latinoamericana y se presume que su origen data de la época de la inquisición española²⁰. Dado a la alta frecuencia de estas mutaciones en la comunidad Ashkenazi, se puede realizar el estudio de sólo estas tres mutaciones en los pacientes que pertenecen a este grupo étnico.

Es importante subrayar que el uso de pruebas genéticas NO está recomendado para el estudio de la población general, a menos que se trate

de individuos provenientes de comunidades étnicas en las que se han descrito mutaciones ancestrales de prevalencia, como la señalada en el párrafo anterior y cuya estructura familiar es limitada o poco conocida²¹.

Los criterios listados son específicos para mutaciones en los genes BRCA1/2, las NCCN también establecen pautas para la evaluación genética en otros síndromes que cursan con cáncer de mama hereditario (Li-Fraumeni, Cowden) que pueden ser consultados en: https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf

¿A quién realizar la prueba genética?

Una consideración importante es que las pruebas genéticas aportan más información cuando se realizan en la persona enferma más joven de la familia en estudio. Aunque el médico esté convencido que la familia tiene una propensión importante a cáncer hereditario basado en los criterios clínicos, solo hay 50% de probabilidad que el hijo o hermano del paciente haya heredado la mutación. Por lo tanto, sólo una prueba positiva (detección de una mutación patogénica o de presunción patogénica) es verdaderamente informativa. Hasta que la mutación en la familia se conozca, un resultado negativo puede significar: 1) que la persona sana en la que se realiza la prueba no heredó la mutación, 2) que la persona sí heredó la mutación pero que no es detectable por los métodos utilizados; o 3) que la mutación en la familia está en otro gen, que no ha sido analizado. Por lo tanto existe un límite de cuanta certeza hay al obtenerse un resultado negativo, y la relevancia clínica del mismo, sobre todo cuando el sujeto de evaluación es una persona sana. En ocasiones únicamente familiares no afectados son los que están a la mano para el estudio. En esos casos se puede realizar la prueba, pero sólo cuando esa persona haya pasado por un proceso exhaustivo de consejería en donde se explique con detenimiento riesgos, beneficios y limitaciones del procedimiento.

No se recomienda realizar pruebas diagnósticas moleculares en menores de edad, a menos que sea la persona más joven identificada con cáncer en la familia.

E. SÍNDROMES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA

Existe una diversidad de síndromes de cáncer de mama hereditario caracterizados por un elevado riesgo de desarrollar la patología y asociados al desarrollo de otras neoplasias, conformando un espectro tumoral característico. Cada uno de estos síndromes posee criterios clínicos diagnósticos, estrategias de análisis molecular y pautas de manejo específicos. En la tabla anexa presentamos los síndromes mejor estudiados:

- El conocimiento, diagnóstico genético y manejo de estas entidades no está enmarcado dentro de la consulta mastológica habitual, por lo que no se considera necesaria la descripción detallada de cada síndrome. Sin embargo, estimamos prudente mencionar la existencia de los mismos.
- Finalmente, en vista del advenimiento de las pruebas moleculares modernas, capaces de caracterizar múltiples genes a la vez, recomendamos el uso de plataformas que incluyan por lo menos estos genes de alto y moderado riesgo para cáncer de mama.

Genes	Síndrome	Riesgo para Cáncer de Mama	Tumores Asociados
BRCA1/2	SCMOH	45-87%	Ovario, páncreas, próstata
TP53	Li-Fraumeni	68-93%	Sarcomas, colon, leucemias, tumor cerebral
PTEN	Cowden	30-85%	Tiroides, endometrio, genitourinarios
CDH1	Cáncer gástrico difuso	39-52%	Cáncer gástrico difuso
PALPB1	Anemia de Fanconi tipo N	33-58%	Páncreas
CHEK2	Li-Fraumeni	29%	Colon, próstata, pulmón, riñón
ATM	Ataxia Telangiectasia	25%	Páncreas

Referencias bibliográficas

1. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG: Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:680–691.
2. KR, et al. Next-generation testing for cancer risk: perceptions, experiences and needs among early adopters in community healthcare settings. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*; 19(12): 657-665
3. Domchek SM, Bradbury A, Garber JE, et al. Multiplex genetic testing for cancer susceptibility: out on the high wire without a net? *J Clin Oncol* 2013;31(10):1267–70.
4. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast- cancer risk. *N Engl J Med* 2015; 372(23):2243–57.
5. Fischer C, Kuchenbäcker K, Engel C, Zachariae S, Rhiem K, Meindl A, Rahner N, Dikow N, Plendl H, Debatin I, Grimm T, Gatzicki D, Flöttmann R, Horvath J, Schröck E, Stock F, Schäfer D, Schwaab I, Kartsonaki C, Mavaddat N, Schlegelberger B, Antoniou AC, Schmutzler R: German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2

- mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet* 2013, 50:360–367.
6. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1- mutation carriers. *Lancet* 1994;343:692–5.
 7. Huo CW, Chew GL, Britt KL, Ingman WV, Henderson MA, Hopper JL, Thompson EW: Mammographic density-a review on the current understanding of its association with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014, 144:479–502.
 8. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer* 2012;118(21):5210–6.
 9. Kast K, Schmutzler RK, Rhiem K, Kiechle M, Fischer C, Niederacher D, Arnold N, Grimm T, Speiser D, Schlegelberger B, Varga D, Horvath J, Beer M, Briest S, Meindl A, Engel C: Validation of the Manchester scoring system for predicting BRCA1/2 mutations in 9,390 families suspected of having hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Cancer* 2014.
 10. Meads C, Ahmed I, Riley RD: A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat* 2012, 132:365–377.
 11. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2328–35.
 12. Michailidou K, Hall P, Gonzalez- Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL, Schmidt MK, Chang-Claude J, Bojesen SE, Bolla MK, Wang Q, Dicks E, Lee A, Turnbull C, Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Collaboration, Rahman N, Fletcher O, Peto J, Gibson L, Dos Santos Silva I, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Czene K, Irwanto A, Liu J, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Adank M: Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013, 45:353–361.
 13. Miki Y, Swensen J, Shattuck- Eidsens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66– 71.
 14. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-23. *Lancet* 1991;338:82–3.
 15. Nelson H, Rongwei F, Goddard K, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer. Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation 2013. <http://goo.gl/BT3tEx>
 16. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Estabrooks Hahn S, Strecker MN, Williams JL (2006) A new definition of genetic counseling: National society of genetic counselors' task forcereport. *J Genet Couns* 15:77–83
 17. Robson ME, Storm CD, Weitzel J, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2010;28(5):893–901.
 18. Rodríguez AO, Llacuachaqui M, Pardo GG, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. *Gynecol Oncol* 2012;124(2):236– 43.
 19. Statement of The American Society of Human Genetics on genetic testing for breast and ovarian cancer predisposition. *Am J Hum Genet* 1994;55: 22–5. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology V.1.2015: genetic/familial high- risk assessment: breast and ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines. Fort Washington (PA): The National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2015.
 20. Villarreal-Garza CM, Weitzel JN, Llacuachaqui M, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150(2):389–94.
 21. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinan CA, et al. Limited family structure and BRCA gene mutation status in single cases of breast cancer. *J Am Med Assoc* 2007;297(23):2587–95.
 22. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378: 789– 92.

MESA 3

IMÁGENES. Control de calidad. Formación de Médicos Radiólogos, Técnicos Radiólogos. Lectura radiológica. BIRADS. Como mostrar una imagen en placas, CD/DVD, monitores (display).

A. CONTROL DE CALIDAD

En Venezuela no contamos con organismos regulatorios que certifiquen, acrediten y evalúen periódicamente a los centros en los que se realiza e interpreta las mamografías y los diferentes estudios de imágenes de la mama.

No obstante, es bien conocida la importancia de las normas de control de calidad para la realización y la interpretación de la mamografía a fin de reducir falsos negativos y positivos.

Existen en Venezuela varias Normas Covenin que regulan los centros en los que se utilizan radiaciones ionizantes:

218-1: 2000. Protección contra las radiaciones ionizantes provenientes de fuentes externas usadas en medicina. Parte 1: Radiodiagnóstico médico y odontológico. **2258:1995.** Vigilancia radiológica. Requisitos.

2256: 2001. Protección radiológica. Definiciones.

2257: 1995. Radiaciones ionizantes. Clasificación, señalización y demarcación de zonas de trabajo.

2259: Radiaciones ionizantes. Límites anuales de dosis.

3299: 1997. Programa de protección radiológica. Requisitos.

3496: 1999. Medida de seguridad para la protección contra las radiaciones ionizantes y las fuentes de radiación.

RESOLUCIÓN 401. 2004. Norma sanitaria para la autorización y el control de las radiaciones ionizantes en medicina, odontología y veterinaria.

B. EL CONTROL DE CALIDAD DE LAS UNIDADES DE MASTOLOGÍA

Debemos preparar a Venezuela para que sea posible la realización de pesquisa de cáncer de mama. Si tomamos en cuenta que se debe aplicar una prueba radiológica, la mamografía, en la pesquisa del cáncer de mama se requiere adecuar y garantizar la calidad de los mamógrafos, impresoras y condiciones de visualización, el entrenamiento de los médicos radiólogos que van a interpretar las pruebas y a los técnicos radiólogos que van a realizarlas. De la misma manera debemos preparar y sensibilizar a físicos médicos para la evaluación de los equipos y a los ingenieros de mantenimiento en las diferentes pruebas y evaluaciones periódicas de los mamógrafos.

Las pruebas de control de calidad están ya aprobadas y establecidas en otros países, al igual que los programas de entrenamiento a médicos y técnicos pueden adaptarse de los establecidos en Estados Unidos o en Europa. Podríamos realizar las pruebas que se toman en cuenta en el *American College of Radiology* (www.acr.org) o por el *Protocolo Europeo de Control de Calidad de los Aspectos Físicos y Técnicos del Cribado Mamográfico*. En el caso de que existiera un documento de control de calidad emitido por un organismo nacional este sería tomado en cuenta.

C. USO DEL BI-RADS®

Es importante que como Sociedad de Mastología hagamos la recomendación del uso del BI-RADS, *Breast Imaging Reporting and Data System*®, con las adaptaciones que se deben hacer para el uso en nuestro medio. Si bien lo hemos manejado durante años y está bien difundido, se debe hacer entender su uso por todos los profesionales que se relacionan con la mastología tomando en cuenta las consideraciones particulares en la detección temprana del cáncer de mama en Venezuela.

D. ¿CÓMO MOSTRAR LAS IMÁGENES?

Es muy importante la obtención de una excelente imagen junto con la realización del informe en los términos que nos recomienda el BI-RADS®. Hay que tomar en cuenta que con cada método de imagen es igualmente importante entregar a la paciente un físico con el que se muestra los hallazgos descritos. Este físico, placa o CD/DVD, debe garantizar la posibilidad de hacer evaluación diagnóstica con las imágenes contenidas en él. En caso de mamografía: debe considerarse que esta puede ser analógica, CR (radiografía computarizada) o Digital.

En el caso de la mamografía analógica, tenemos que considerar que la misma debe presentarse en películas especiales para mamografía, revelada en equipos dedicados y con la posibilidad de que sean visualizadas en ambientes adecuados en un consultorio o sala de lectura con el uso de negatoscopios dedicados. Se deben respetar los formatos de 8|| x 10|| y de 18 cm x 24 cm.

En el caso de mamografías CR se debe tomar en cuenta dos formatos: uno en películas, para los que se usara igualmente impresoras y películas dedicadas y en formato digital en CD/DVD en formato DICOM en el que debemos garantizar que se preserve la posibilidad de ser visualizados en estaciones de alta resolución con monitores de 5 megapíxeles y que a su vez se pueda visualizar en computadoras de escritorio o portátiles haciendo la salvedad que este último es un formato de uso no diagnóstico. La evaluación diagnóstica por parte del especialista debe ser en estaciones de trabajo con monitores de 5 megapíxeles por 5 megapíxeles o en su defecto en negatoscopios dedicados con los cuidados de una sala de lectura garantizando el uso de máscaras.

Si se trata de un sistema totalmente digital, tanto para mamografías 2D como para las 3D o tomosíntesis el dictado o evaluación diagnóstica de los estudios debemos hacerlos en una estación de trabajo dedicada con monitores de 5 megapíxeles y se debe entregar a la paciente un CD/DVD en formato DICOM con la información de su estudio que pueda ser evaluada preservándola de alta resolución, diagnóstica, y la posibilidad que adicionalmente sea evaluada en un equipo de menor resolución haciendo énfasis en la pérdida de la capacidad diagnóstica. En el caso de la tomosíntesis o mamografía 3D la información debe conservarse en formato DICOM que permita preservar toda la información de los cortes.

Si vamos a mostrar las imágenes en placas debemos tomar en cuenta que la mamografía tiene por paciente, 4 láminas, las proyecciones cráneo caudal (CC) y proyecciones medio- lateral oblicua (MLO) de cada mama, y en pacientes con prótesis adicionalmente las de la técnica de Eklund. Todas deben estar en una escala de tamaño real (1:1) tanto para impresión como para revelado. El ultrasonido puede ser presentado en CD/DVD o en papel de fotografía especial o en películas de acetato. Siempre se debe preservar un tamaño que permita visualizar lo diagnosticado de manera adecuada, con un formato de por lo menos 9cm por 6,5cm. Es posible el almacenamiento en la nube manteniendo el formato DICOM. La resonancia magnética se puede presentar en un formato de CD/DVD o en películas se debe presentar en formatos de cuadros que permitan la evaluación satisfactoria.

E. Formación del médico radiólogo y del técnico radiólogo

La formación del médico y del técnico radiólogo va a repercutir en la calidad de realización y la interpretación de los estudios de imágenes de la mama: Mamografía 2D y 3D, mamografía digital, ultrasonido y resonancia magnética. La Sociedad Venezolana de formación/nivelación para los técnicos y médicos radiólogos para su mejoramiento profesional. Se podrían tomar en cuenta cursos recomendados por EUSOMA y por la SOCIETY of BREAST IMAGING. Con estos cursos se lograría preparar a los médicos y a los técnicos para una futura certificación.

Por otro lado debemos ofrecer la asesoría para la actualización del programa Universitarios de formación de médicos y técnicos radiólogos en los posgrados de Imagenología y el TSU de radiología respectivamente.

Para lograr estos objetivos se debe hacer una alianza estratégica con la sociedad Venezolana de Radiología y Diagnóstico por Imágenes (SOVERADI). Los cursos deben tener módulos teóricos y prácticos. Estos últimos podrían realizarse mediante alianzas con servicios de imágenes reconocidos por las sociedades científicas antes mencionadas.

Para recomendar a los servicios de imágenes, para el apoyo en los objetivos de los módulos prácticos, las sociedades deben sugerir que estos cumplan con un mínimo de requisitos como son la presentación de un manual de control de calidad y la evaluación los mamógrafos por parte de un organismo acreditado y en una etapa posterior que los profesionales que en ellas laboran hayan cumplido con el curso de formación/nivelación anteriormente propuesto. Debemos proponer la obligatoriedad de acumulación de créditos con cursos de educación médica continua relacionados con la especialidad por períodos anuales. Esto puede lograrse mediante la asistencia a congresos nacionales e internacionales, talleres, charlas, diplomados o maestrías.

MESA 4

A. EPIDEMIOLOGÍA. NORMATIVA VENEZOLANA Y APOYO LEGAL

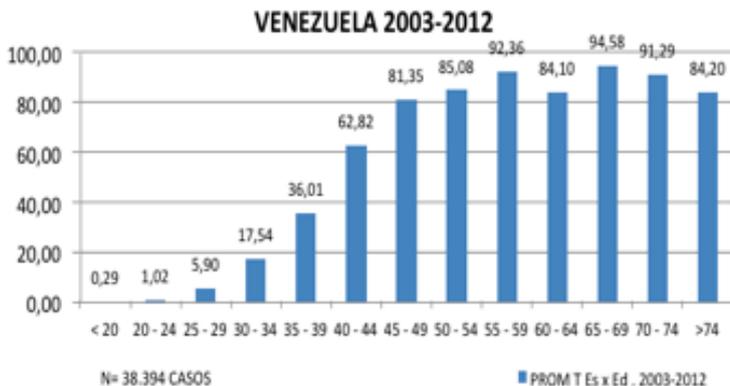
Del análisis de los anuarios de epidemiología del extinto Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y del actual Ministerio del Poder Popular para la Salud se observa, que el cáncer de mama como causa de mortalidad ha venido aumentando en forma progresiva en el país. Cabe destacar que el cáncer de mama parece aumentar su incidencia en los países subdesarrollados y la tasa de mortalidad a elevarse debido a la falta de un mecanismo de prevención y control. En nuestro país, el enfoque del cáncer de mama es predominantemente asistencial, priorizándose el aspecto individual sin que hayan sido dictado normas para la detección y atención de grandes grupos de poblaciones, es decir, para darle el tratamiento propio de un problema de salud pública.

Ahora bien, de conformidad con el Decreto N° 3.263 de fecha 20 de noviembre de 2004, publicado en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 38.070 de fecha 22 de noviembre de 2005, el registro nacional de cáncer será de estricto cumplimiento en todos los Hospitales Públicos y Privados establecidos o que se establezcan en el país y/o en todas aquellas Instituciones Hospitalarias que registren más de 100 casos de cáncer al año, pero actualmente solo los tres hospitales oncológicos del país: el Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, el Instituto Oncológico Luis Razzetti, y el Hospital Oncológico Miguel Pérez Carreño y cuatro instituciones privadas cumplen con este deber legal.

B. REGISTRO ESTADÍSTICOS

Las últimas estadísticas publicadas por el Registro Nacional de Cáncer del Ministerio del Poder Popular para la Salud del año 2013, siendo la incidencia: 5668 casos y la mortalidad: 2067 casos, la cual representa el 3.62% de toda la mortalidad registrada en el país.

CANCER DE GL. MAMARIA: DISTRIBUCION AGRUPADA, DEL PROMEDIO DE LA TASA ESPECIFICA DE INCIDENCIA POR EDAD.



C. PESQUISA EN VENEZUELA

En Venezuela no existe una política sanitaria explícita para el control o atención del cáncer de mama, sabiendo que la Pesquisa debe formar parte de las políticas públicas del Estado en esta materia, las cuales hasta la presente fecha resultan inexistentes, y en tal sentido se sabe, que hace menos de un año la Dirección de Oncología del MPPS se reunió con las sociedades de Oncología, Mastología y la Organización Panamericana de la Salud, con la idea de reactivar el Plan Nacional de Pesquisa para cáncer de mama iniciado en la décadas de los setenta; sin embargo, al parecer se trató de una reunión infructuosa, pues hasta la presente fecha no tenemos Pesquisa en esta materia. Por esa razón el Consenso –insistimos- tuvo como objeto a la Pesquisa Oportunista.

En Venezuela no existe en la práctica un programa de pesquisa operativo y funcional; sin embargo, consideramos conveniente detallar los tipos de pesquisa que se realizan de forma global, a saber:

La Pesquisa poblacional es organizada por el gobierno y todas las mujeres de una edad establecida son invitadas a participar con el objetivo de reducir las muertes por cáncer de mama. Se establecen protocolos y programas de control de calidad, con procesos de acreditación para los centros de salud y su personal.

La Pesquisa oportunista se fundamenta en centros individuales con el objetivo de detectar el cáncer de mama, se refiere a la elección individual de una mujer asintomática de realizarse una mamografía sin responder a la invitación de un programa de pesquisa. Las mujeres que asisten son autorreferidas

y pagan por sus estudios. Cada centro tiene sus protocolos y procedimientos de control de calidad. La pesquisa oportunista podría evaluar la aceptación de la población y generalmente precede a la pesquisa poblacional.

D. El Diplomado de la Sociedad Venezolana de Mastología

Siendo evidente la necesidad de que el cirujano mastólogo esté formado integral y científicamente, y en vista de la precaria situación que se vivía en Venezuela con relación a estos especialistas, hace casi cinco años la SVM diseñó el Primer Diplomado, con un programa concebido a partir de objetivos generales y específicos, con un contenido integrado por conocimientos tanto de la mama normal como de la patológica, contando con un plantel de profesores, médicos especialistas en las diferentes ramas de la Mastología. La idea de este curso es darle una formación preliminar de carácter teórico, a los aspirantes, que le sirva de base para entrar a cursar la especialidad en Mastología. Los lineamientos fundamentales de dicho Curso se resumen a continuación:

- Los aspirantes deben ser Cirujanos Generales, ginecólogos, Médicos Radiólogos, Médicos Anatómopatólogos, Oncólogos Médicos y Oncólogos Radioterapeutas
- Se propone un programa de contenidos en conocimientos básicos de Biología celular, Genética, Anatomía, Histología Normal y Patológica. Desarrollar competencias en principios de Estadística Médica e Investigación, así como programas de Prevención y Protocolos de Diagnóstico, Tratamiento (en sus diferentes modalidades) y manejo de la evolución y recuperación de la paciente con patología de la mamaria.
- El lapso mínimo de duración es de ciento sesenta (160) horas académicas, sujetas a evaluación permanente y periódica.

E. PROPOSICIONES PARA LA FORMACIÓN DEL CIRUJANO MASTÓLOGO

Los egresados del Diplomado tendrán prioridad para ingresar a cursar la especialidad de Mastología.

- Durante un tiempo que se define en cada caso (seis meses a un año) el aspirante debe cumplir una pasantía o internado en una Institución de Salud, que le brinden la posibilidad de adquirir las competencias planificadas en las diferentes áreas.
- Para obtener la certificación en Mastología es indispensable que el cursante cumpla actividades prácticas según la especialidad, así:

El Cirujano Mastólogo debe ser:

- Médico especialista en Cirugía General, Cirugía Oncológica, Cirugía Plástica, Gineco-Obstetricia quienes deben participar como asistentes

y Cirujano principal en procedimientos quirúrgicos de patología benigna y maligna de la mama.

Debe realizar un número de Mastectomías Totales con exploración axilar, incluyendo disección y biopsia de Ganglio Centinela, así como de Cirugía preservadora de la mama, mínimo de diez procedimientos.

- También debe participar en técnicas de Reconstrucción (Oncoplastia), forman parte del entrenamiento que se desarrolla durante un periodo de tiempo de un año.
- Debe tener un conocimiento integrado de la mama normal y patológica, pues el manejo de esta especialidad debe ser multidisciplinario.
- **Debido a que por falta de tiempo este punto no pudo ser examinado exhaustivamente en la Mesa, como se indicó anteriormente, estas proposiciones sobre la formación del Cirujano Mastólogo deben ser analizadas en un próximo Consenso que convocará oportunamente la Junta Directiva de la SVM.**

F. ¿QUÉ DEBEMOS HACER PARA PREPARAR EL PAÍS PARA LA PESQUISA?

1. Capacitar al personal médico y técnico, entrenado en el área de la mastología y fundamentalmente en mamografía como herramienta fundamental de la pesquisa (mejorando los pensum de formación de los diferentes especialistas).
2. Dotar de mamógrafos digitales de campo completo a los establecimientos hospitalarios nivel nacional, para poder realizar dichas pesquisas. De igual manera debe crearse una norma de control de calidad para acreditar a los centros de mastología en todo el país.
3. Iniciar campañas a todos los niveles con la finalidad de “sacar de circulación” la gran cantidad de equipos obsoletos que se encuentran haciendo estudios de pésima calidad (tanto en establecimientos públicos como privados).
4. Levantar un censo estadístico nacional de incidencia y mortalidad para poder definir las estrategias donde debe ser intensificada la pesquisa, de acuerdo a las necesidades de cada ciudad o región en general; esto igualmente permitiría decidir la edad a la que sería ideal iniciar la misma en nuestra población.
5. Creación de una red informática con la cual se pueda realizar telemedicina para incorporar unidades móviles con técnicos, donde el imagenólogo realice interpretación a distancia. Igualmente dicha red servirá para evaluaciones de mamografía por otros especialistas a distancia.
6. Dotar a los centros de salud de los recursos necesarios (humanos y técnicos) para realizar los estudios complementarios necesarios en caso de hallazgos en la mamografía (ecografía mamaria, toma de biopsias percutáneas, etc.).
7. Incluir en los Programas universitarios de pregrado (medicina) y en los post grados de cirugía general, cirugía oncológica, incluso en los de gine-

cología que tengan como objetivo la formación de médicos uno o varios temas que permitan obtener un conocimiento preciso de la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad maligna de la glándula mamaria.

Referencias bibliográficas

1. Cy Lui, et al. Opportunistic breast cancer screening* in Hong Kong; a revisit of the Kwong Wah Hospital experience. Hong Kong Med J 2007;13:106-13.

2. Diagnóstico anatomopatológico

Dr. Enrique López Loyo (Coordinador), Dra. Jemcy G Jahon T, Dra. Carmen Umbría, Dr. Francisco Menolascino, Dra. Carmen Garcés.

Resumen

El diagnóstico anatomopatológico es la evidencia que fundamenta la definición morfológica como punto de partida para el establecimiento de una terapia dirigida a las características particulares en cada paciente. Se especifican los tipos de biopsias percutáneas las cuales se basan en la imagenología mamaria, que juega un papel importante no solo en el diagnóstico de la patología, sino como herramienta imprescindible para la adecuada toma de la muestra. Una vez obtenida la muestra el objetivo es determinar la variante histológica de carcinoma, lo que requiere de aspectos preanalíticos, analíticos y postanalíticos, donde destacan una fase efectiva y correcta de fijación del tejido, un procesamiento basado en normas de buenas prácticas de laboratorio, que conlleven a una correcta elaboración de un informe de biopsia, que sea explicativo de los hallazgos morfológicos de acuerdo a las normas del Colegio Americano de Patólogos. El complemento de estos aspectos básicos de la histología del tumor lo constituyen la investigación de los factores pronósticos que requieren de la aplicación de estudios de inmunohistoquímica y patología molecular, tales como los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, el factor de proliferación Ki67 y la determinación del oncogén Her2. Estos elementos son indispensables para la definición de las terapias más adecuadas.

Palabras Claves: *Diagnóstico, biopsia percutánea, variante histológica, factores pronósticos.*

Introducción

El diagnóstico histopatológico es el fundamento que confirma la evidencia clínica del cáncer de mama, por lo cual es la columna vertebral que tiene repercusión importante en las fases de pronóstico y tratamiento de estas neoplasias, siendo un aspecto crucial garantizar su ejecutoria exitosa en sus fases preanalítica, analítica y postanalítica, bajo criterios universalmente identificados, lo cual es tarea de todos los especialistas médicos involucrados.

El cáncer de mama no es una entidad única, sino que se considera un grupo heterogéneo de lesiones que configuran una enfermedad diversa, genética y morfológicamente heterogénea que se expresa en varios subtipos,

por representar un amplio espectro de enfermedades. Los subtipos de cáncer de mama se asocian a características específicas y diferentes resultados clínicos en la terapéutica, siendo el carcinoma ductal infiltrante el subtipo más frecuente, representando el 80% de los carcinomas invasivos de la mama, seguido por la variante lobulillar infiltrante con el 10% de los casos aproximadamente; siendo los subtipos menos comunes entre los invasivos, un conjunto que incluye al mucinoso, cribiforme, micropapilar, papilar, tubular, medular, metastásico y carcinomas inflamatorios¹.

Obtención de la muestra

Actualmente los mastólogos prefieren orientar la conducta terapéutica mediante la realización de estudios de certeza, ya que en caso de requerir cirugía se puede planificar mejor el tipo y la magnitud de la intervención quirúrgica. Es en este punto, donde el diagnóstico por imágenes juega en la actualidad un rol fundamental, permitiendo valorar el tamaño tumoral pretratamiento, la multifocalidad y multicentricidad, la bilateralidad y el estado de la axila². A su vez contribuye en el monitoreo de la respuesta al tratamiento y su evaluación prequirúrgica. En la actualidad, la imagenología mamaria juega un papel importante no solo en el diagnóstico de la patología mamaria sino además es una herramienta imprescindible para la adecuada toma de muestra ya que garantiza que ésta sea lo más representativa de la lesión.

Desde el punto de vista de las imágenes podemos clasificar las biopsias percutáneas (BP) según el método guía y el tipo de aguja. De acuerdo al método guía éstas pueden ser:

- Biopsias bajo guía ecográfica. Siendo este un método cómodo tanto para la paciente como para el médico, relativo bajo costo, no usa radiaciones ionizantes, emplea el mismo equipo de trabajo diario y permite la visualización de trayecto e incursión de la aguja en tiempo real lo cual garantiza en parte la calidad de la muestra.
- Biopsias bajo guía mamográfica o estereotáxica. A través de la mamografía podemos espacialmente ubicar la lesión en los planos "X y Y" del eje cartesiano, mientras que con los equipos de estereotaxia calculamos la profundidad o plano "Z". Para tal fin existen dos tipos de equipos de estereotaxia: en mesa prona o los equipos verticales que se acoplan al mamógrafo, cada uno con ventajas y limitaciones que se evalúan a mejor detalle en el capítulo de lesiones no palpables.
- Biopsias bajo guía de resonancia magnética. Es el método de más reciente incorporación con las desventajas de ser costoso, requiere de la administración de material de contraste paramagnético (Gadolinium) cuya duración limita el procedimiento³.

Según el tipo de aguja, las BP pueden ser:

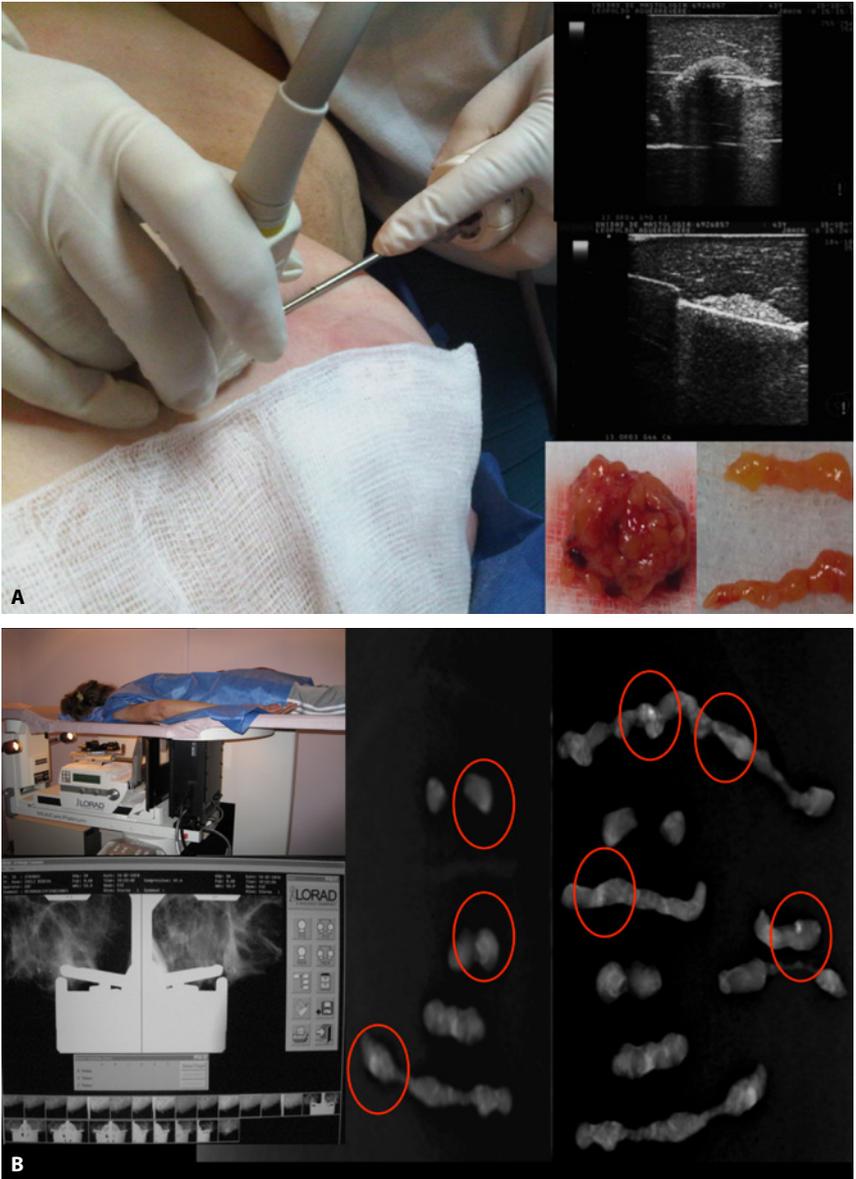
- Punción con aspiración de aguja fina (PAAF): Constituye el método más antiguo sin embargo es el que mayor tasa de falsos negativos y positivos aporta. Se emplean agujas de calibre 20 – 25. Las muestras extraídas son para estudio citológico.
- Biopsia de corte o con aguja gruesa (PAG.): Se emplean agujas de calibre 12-14G en pistolas automáticas o semiautomáticas con incursión de 19 a 23 mm. Durante el procedimiento se posiciona la aguja por delante de la lesión y al accionar el sistema de resorte de la pistola, la aguja se desplaza cortando parte de la lesión con lo cual se obtienen muestras para estudio histológico.
- Biopsia con aguja de corte asistida por vacío (BAGV): Estos dispositivos cuentan con una línea de vacío que succiona tanto la muestra como el hematoma. Son agujas cuyo diámetro varía entre los 8 y los 12G. Tiene entre sus ventajas obtener muestras de mayor calibre cuyos pesos varían entre los 50 y 119 gramos con la introducción en la mama una sola vez el dispositivo.

Una vez que un hallazgo imagenológico ha sido categorizado como BIRADS 4 o 5 se impone la verificación histológica por lo que debe planificarse la toma de muestra la cual va a depender de cuál es el método que mejor caracteriza la lesión para que éste sea el medio guía, ecográfico, mamográfico o por resonancia. Siempre que una lesión se identifique por ultrasonido, éste será el método guía dado sus ventajas. De tal manera que los nódulos y las distorsiones arquitecturales que tengan representación ecográfica serán biopsiadas por ultrasonido mientras que las microcalcificaciones, así como las distorsiones arquitecturales lo serán bajo guía estereotáxica³.

En la actualidad en uso de la PAAF se reserva para la evaluación de los ganglios axilares sospechosos de extensión tumoral a los mismos. Cuando el tamaño y su relación con los vasos axilares lo permitan puede plantearse una BAG. El material se obtiene por aspiración mediante una inyectora, el material obtenido se extenderá sobre una lámina portaobjeto y fijará con solución alcohólica líquida o en spray. De existir sedimento, el material puede fijarse en solución formalina al 10% neutra tamponada para su estudio como bloque celular o realizar citocentrifugado, si el material es muy escaso.

Sí clínicamente está indicado, se debe tomar una muestra para corroborar la sospecha diagnóstica, empleando una aguja de corte 12 o 14 G de acuerdo al tamaño de la lesión. Por el contrario, si se requiere obtener la totalidad de la lesión emplearemos una BAGV. Una vez obtenidos los cilindros éstos deben ser fijados en formalina al 10% neutra tamponada y enviados al laboratorio de anatomía patológica (Fig. 1A y 1B).

Figura 1
Procedimiento de obtención de la muestra por localización eco-guiada del tumor



Estudio de las muestras

El examen de muestras de pacientes con carcinoma invasivo de la mama se debe realizar de acuerdo al Protocolo establecido por el Colegio Americano de Patólogos (2016)⁸ que se aplica a todos los carcinomas invasivos de la mama, incluidos los carcinomas microinvasivos con o sin carcinoma ductal *in situ* (DCIS), obtenidos primariamente por procedimientos de escisión completa que no sean mastectomías totales y que incluyen los especímenes de biopsias percutáneas, lumpectomías, cuadrantectomías y mastectomías parciales con o sin contenido axilar y por otra parte los especímenes de mastectomías totales, con o sin contenido axilar, de tipo radical modificadas, y las radicales. Se debe recordar que el paso crucial para un buen resultado que garantice una muestra histopatológica evaluable lo constituye:

- El aseguramiento de la fijación adecuada que debe realizarse con formalina diluida al 10% y tamponada con fosfato a pH neutro⁴, que contiene 4% de formaldehído la cual debe estar disponible en todos los laboratorios de Anatomía Patológica del país.
- La proporción en cuanto al volumen del espécimen y el fijador debe respetar una regla general de uno es a diez (1:10), es decir que por cada centímetro cuadrado de tumor este debe colocarse en diez del fijador.
- Es importante destacar que el frío enlentece el efecto del formol y retrasa la fijación, por lo tanto, no es recomendable guardarlo en la nevera una vez fijada la muestra.
- El tiempo óptimo de fijación de los especímenes obtenidos por punción varía entre 6 y 48 horas máximo antes de su procesamiento, ya que la sobrefijación compromete la viabilidad de los estudios moleculares e inmunohistoquímicos convencionales.
- Un tiempo de fijación corto puede dar lugar a una fijación alcohólica por coagulación durante la deshidratación que se lleva a cabo en la inclusión en parafina y afecta la determinación de antígenos como el HER2.
- Un tiempo de fijación largo incrementa el enmascaramiento antigénico y requerirá de la utilización de técnicas de recuperación antigénica en los procesos técnicos de la inmunohistoquímica^{4,5}.
- La fijación de piezas quirúrgicas parciales, totales o radicales requiere un tiempo promedio entre 24 y 48 horas dependiendo de la penetración del fijador, considerando el espesor de las mismas^{4,6,7}.

Este protocolo del Colegio Americano de Patólogos⁸ incluye una serie de parámetros pertinentes positivos que deben ser analizados por el patólogo, que a su vez deben estar contenidos en el informe definitivo. Se comienza con el procedimiento de toma de muestra incluyendo si hubo utilización de imágenes, si se acompaña de ganglios linfáticos y su localización de origen, tales como centinela, axilar o intramamario. Seguidamente localización y tamaño del tumor. A continuación, se describe el tipo histológico de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud⁹.

Todos los carcinomas de mama invasivos deben ser clasificados utilizando el grado histológico combinado de Nottingham (o Elston-Ellis Modificado del sistema de clasificación Scarff-Bloom-Richardson) para la presentación de informes, de acuerdo como se describe a continuación¹⁰:

1. *Diferenciación glandular (Acinar) / tubular*

- Puntuación 1 (> 75% del área del tumor que forma estructuras glandulares/tubulares).
- Puntuación 2 (10% a 75% del área del tumor que forma estructuras glandulares/tubulares).
- Puntuación 3 (<10% del área tumoral que forma estructuras glandulares/tubulares)
- Sólo microinvasión presente (no clasificado).
- Ningún carcinoma invasivo residual después de la terapia prequirúrgica (neoadyuvante).
- No se puede determinar la puntuación.

2. *Pleomorfismo nuclear*

- Puntuación 1 (núcleos pequeños con poco aumento de tamaño en comparación con células epiteliales normales de la mama, contornos y cromatina nuclear uniformes, poca variación en tamaño).
- Puntuación 2 (células más grandes de lo normal con núcleos vesiculares abiertos, nucléolos visibles y variabilidad moderada en ambos tamaño y forma).
- Puntuación 3 (núcleos vesiculares, a menudo con nucléolos prominentes, que exhiben una marcada variación en tamaño y forma, ocasionalmente con formas muy grandes y extrañas).
- Sólo microinvasión presente (no clasificado).
- Ningún carcinoma invasivo residual después de la terapia prequirúrgica (neoadyuvante).
- No se puede determinar la puntuación.

3. *Índice mitótico*

- Puntuación 1 (≤ 3 mitosis por mm^2).
- Puntuación 2 (4-7 mitosis por mm^2).
- Puntuación 3 (≥ 8 mitosis por mm^2).
- Sólo microinvasión presente (no clasificado).
- Ningún carcinoma invasivo residual después de la terapia prequirúrgica (neoadyuvante).
- No se puede determinar la puntuación:
 - Número de mitosis por 10 campos de alta potencia: ____
 - Diámetro del campo del microscopio: ____ mm

Conclusión:

- Grado 1 (puntuación de 3, 4 o 5).
- Grado 2 (puntuación de 6 o 7).
- Grado 3 (puntuación de 8 o 9).
- Sólo microinvasión presente (no clasificado).
- Ningún carcinoma invasivo residual después de la terapia prequirúrgica (neoadyuvante).
- No se puede determinar la puntuación.

El grado corresponde al área de invasión más grande. Si hay focos más pequeños de invasión de un grado diferente, la información debe incluirse en un aparte denominado “Hallazgos patológicos adicionales”.

Consignar la focalidad del tumor, si es un foco único o son múltiples con su localización y tamaño. En caso de componente de carcinoma ductal *in situ* debe establecerse el tipo y la clasificación histológica con patrón arquitectural, grado y si hay presencia o no de necrosis, así mismo su extensión y tamaño, así como de si se trata de carcinoma lobulillar y su grado.

Informar si hay infiltración a piel, pezón o músculo esquelético y el establecimiento de los márgenes quirúrgicos de resección, identificando si son o no positivos y su localización espacial. Así mismo, determinar la presencia de carcinoma ductal *in situ*, identificando su gradación histológica y consignando si hay evidencias de necrosis. Es fundamental describir si hay ganglios linfáticos que acompañan la muestra, sean cantinelas o no centinelas, sin son positivos, su número, haciendo discriminación sobre la identificación de macro y micrometástasis, tomando como parámetro focos de infiltración mayores o menos de 2 mm. Informar, de ser el caso, los efectos del tratamiento prequirúrgico (neoadyuvante) en el tejido mamario y en los ganglios linfáticos, al igual que la invasión a vasos linfáticos o la presencia de invasión linfática vascular de la dermis ^{11,12}.

Toda la información consignada por el patólogo en el informe, es de valor para realizar la estadificación patológica utilizando el sistema conocido como tumor-nódulo (ganglio)-metástasis (TNM) mantenido en colaboración por el Comité Mixto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC por sus siglas en inglés) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC por sus siglas en inglés)¹³. Dentro de los aspectos importantes que deben describirse están las microcalcificaciones y su localización. Además, si se observa necrosis y su porcentaje en relación a la muestra como signo de viabilidad de la célula tumoral, al igual que la desmoplasia tumoral e invasión perineural o vascular linfática, para esta última es de gran utilidad la identificación de los linfáticos utilizando el anticuerpo D240 que marca específicamente la pared de los vasos linfáticos.

Factores pronósticos e inmunofenotipo

En el Consenso Internacional de St. Gallen en 2013¹³, se aprobó el empleo de algunos marcadores de inmunohistoquímica, como una manera de lograr una aproximación al genotipo molecular de los tumores, considerando los paneles básicos de valor pronóstico, siempre y cuando se cumplan principios elementales de calidad en los laboratorios.

Este panel considerado fundamental incluyó los RE, RP, el oncogén HER2 y el factor de proliferación Ki-67. Aplicar estas conclusiones del consenso, produjo una mayor aproximación de la clasificación molecular a la práctica clínica y a considerar los casos individuales, favoreciendo la decisión terapéutica, lo cual generó sorprendentes resultados favorables en la supervivencia de las pacientes¹⁴.

Como marcadores inmunohistoquímicos pronósticos en la evaluación del cáncer de mama, con importancia en la selección del tratamiento, los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) son de aceptación universal en la práctica clínica².

La evaluación de los RE y RP por inmunohistoquímica fue reforzada por la aparición desde 2010 de la Guía de la Sociedad de Oncología Clínica Americana en conjunto con el Colegio Americano de Patólogos (ASCO/CAP)³ donde se establecen los parámetros básicos en los componentes pre-analíticos, analíticos y post-analíticos para la evaluación óptima de estos anticuerpos.

La interpretación de los RE y RP está basada en los principios de Allred y colaboradores¹⁷ que definen la positividad nuclear con un valor resultante de la sumatoria de cuantificación de núcleos positivos con rango de 0 a 5 sumado a la cuantificación de la intensidad, cada una con un rango de 0 a 3, a saber de baja, moderada y elevada intensidad, por lo cual la sumatoria para los casos positivos tiene un rango probable de 2 a 8, expresado en números absolutos. Así se considera cualquier rango posible de positividad, por lo cual facilita al patólogo definir con precisión el resultado. La sensibilidad del método de Allred es del 94% y la especificidad del 99,5% en comparación con las del método convencional calculadas en 88,0% y 84%, respectivamente¹⁵⁻¹⁸.

El oncogén HER2 o HER2/neu forma parte de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, EGFR, constituida por cuatro miembros, que además de este elemento completan el HER1, HER3 y HER4. La amplificación del oncogén HER2 se ha establecido en un rango amplio entre el 10 y el 34% de los carcinomas invasivos de la glándula mamaria, con un consenso entre el 20 y 30% de los tumores como la cifra más coincidente en grandes series estudiadas^{19,20,21}.

La positividad o sobreexpresión de la oncoproteína HER2 o gen HER2 está en relación a un menor intervalo libre de enfermedad y una menor supervivencia por lo cual se le considera con valor pronóstico intrínseco^{22,23,24}.

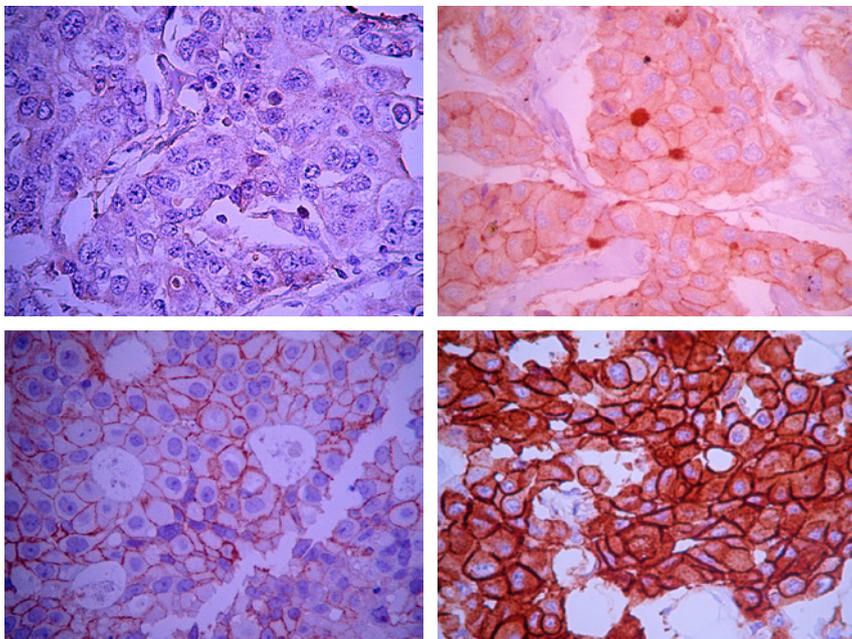
La interpretación inmunohistoquímica para el oncogén HER2 se debe hacer siguiendo las recomendaciones del grupo ASCO/CAP²⁵, con sus principios generales de los años precedentes y más recientemente las publicadas en 2.013²⁶, las cuales consideran también los aspectos preanalíticos, analíticos y postanalíticos, tomando en cuenta la calidad y manejo de la muestra, la certificación de las prácticas en el laboratorio de patología y la mejor escogencia adecuada de los reactivos. De acuerdo al algoritmo ASCO/CAP se deben diferenciar los patrones de interpretación de la oncoproteína HER2 considerando una gradación en Score (o puntuación) de 4 niveles descritos de 0 a 3 cruces (+):

- Score 0+ negativo, corresponde a sin evidencias de marcaje, cuando no hay restos de tinción del anticuerpo en la membrana de las células tumorales o cuando solo se acumula el anticuerpo en el citoplasma de la célula.
- Score 1+ también denominado negativo, describe la tinción tenue e incompleta de las membranas de las células tumorales.
- Score 2+, considerado como "dudoso" es cuando se demuestra una tinción de moderada intensidad e incompleta de la membrana de al menos el 10% de las células tumorales y el que finalmente es considerado positivo.
- Score 3+, presenta una tinción completa y de marcada intensidad con patrón en "malla de gallinero" en, al menos, el 10% de las células tumorales.

En caso de establecer una tinción intensa de membranas de células tumorales y además completa circunferencial, pero menor al 10% de las células, se debe considerar como un resultado dudoso de 2+. Las pruebas dudosas deben ser complementadas con estudios de hibridación *in situ* (IHS) para determinar su definitivo diagnóstico positivo o negativo, lo cual es de importancia pronóstica y terapéutica para los pacientes (Figura 2).

El índice de proliferación Ki67 ha sido utilizado en correlación con los grados histológicos y el estado de receptores hormonales para evaluar tanto el comportamiento tumoral como la efectividad del tratamiento. Es considerado como un elemento con valor dual pronóstico y predictivo²⁷.

En el estudio publicado por Cheang y colaboradores²⁸ se utilizaron paneles de inmunohistoquímica con el fin de aproximar los hallazgos a los logrados en patología molecular, como una manera de simplificar los estudios en los laboratorios convencionales de anatomía patológica. Se determina la clasificación molecular basada en el inmunoperfil para individualizar cada tumor en particular. A partir de estos estudios se consideraron 4 categorías principales de esta clasificación como: Luminal A, Luminal B, HER2 positivo (+) y la llama-

Figura 2

Se muestran los diferentes patrones de interpretación por puntuación (score) de la oncoproteína HER2 de acuerdo al algoritmo ASCO/CAP 2013. (A) Sin evidencias de marcaje, Score 0; (B) Tinción tenue e incompleta de las membranas de las células tumorales, Score 1+; (C) tinción moderada e incompleta de la membrana, Score dudoso 2+ y (D) Tinción completa e intensa con patrón en “malla de gallinero”, Score 3+. IHQ. 40X.

da basal o triple negativa; todas en concordancia con la categorización de los resultados de la inmunohistoquímica. De acuerdo a este principio se debe utilizar un panel de cuatro marcadores que incluían RE, RP, HER2 y Ki67 como factor de proliferación celular para determinar la actividad del ciclo celular, siendo su punto de corte tradicionalmente utilizado del 14% o menos que determina su baja expresión para los luminales A y con una expresión alta mayor de 14% para los luminales B.

Sin embargo, en la reunión del Consenso de St. Gallen (2015) ²⁹ cuando consideró los aspectos de patología, pronóstico y de factores predictivos se ratificó la distinción entre los tipos luminal A y luminal B para los HER2 negativos y que se pueden derivar de los receptores de estrógenos (ER), los receptores de progesterona y del estado de Ki-67. Establecieron que el uso de Ki-67 requiere del conocimiento de los valores de laboratorios locales, reconociendo la variabilidad interobservador. Sin embargo, apenas el 36,4% de los expertos estuvieron de acuerdo en que el valor mínimo de Ki-67 que se requiere

para establecer el luminal B varía entre 20-29%, destacando que el 20,5% de los mismos declaró que Ki-67 no debe utilizarse para esta distinción. La mayoría (66,7%) no estuvo de acuerdo con la afirmación que sólo las pruebas clasificadoras de múltiples genes (por ejemplo, PAM50, MammaPrint®/Blueprint® [Agendia, Amsterdam, Países Bajos]) pueden determinar apropiadamente el subtipo molecular y el 59.5% de los expertos no apoyaron la afirmación que el subtipo no tiene que ser determinado, ya que puede ser sustituido por las puntuaciones de riesgo derivados de las pruebas de múltiples genes. Entonces se mantienen los subtipos moleculares tradicionalmente propuestos.

La votación se dividió en lo que respecta a la cuestión de si el grado de infiltración linfocítica debe ser informado y se utilice como marcador pronóstico en el cáncer de mama triple negativo como forma de cáncer y la enfermedad HER2-positivo (45,2% Sí, el 54,8% no). Asimismo, la mayoría no estuvo de acuerdo con el grado de infiltración linfocítica que se informa y se utiliza como un marcador predictivo (7,7% Sí, 89,7% No).

Para la cuestión de sí una decisión de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2-negativo NO ER-positivo siempre requiere de Ki-67 o de pruebas múltiples genes, el voto se dividió (55,6% Sí, el 44,4% no).

La aplicación de estos principios garantiza la evaluación de los tumores en asociación a su comportamiento clínico-patológico. El patrón basal ha mostrado ser de curso muy agresivo y con retos particulares para la terapia disponible y requiere además la complementación con los marcadores de Citoqueratina 5/6 (Ck5/6), del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés) y pudiendo adicionar la vimentina (Tabla 1)³⁰.

Tabla 1

Clasificación molecular del cáncer de mama basada en el inmunofenotipo

Subtipo	Receptores hormonales	HER2	Ki67 ≤ 14% ≥	Otros
Luminal A	RE y/o RP +	-	Bajo	
Luminal B	RE y/o RP +	-/+	Alto(Bajo)-Alto	
Her2 +	RE/RP -	+	(Bajo)-Alto	
Basal	RE/RP -	-	(Bajo)-Alto	CK 5/6 - EGFR

Modificada de Schnitt, 2009³⁰.

Aspectos importantes de utilidad para la terapia

Existen elementos fundamentales que deben ser informados de forma clara, precisa y objetiva, se trata de aquellos de los que dependerá la clasificación en cuanto al pronóstico y la terapia a indicarse, dependiendo de los valores y la gradación con la cual se expresen en el informe. Dependiendo de la información real reportada por el especialista en anatomía patológica se puede clasificar al paciente según su estadio patológico, además de calcular su supervivencia global de acuerdo a los factores pronósticos que se determinan al momento que se obtienen los resultados ya destacados en la gradación histológica combinada de Nottingham y en la investigación del inmunoperfil, siendo los aspectos cruciales, el estado en la sobreexpresión o no del HER-2/neu que cuando también se identifica en los ganglios positivos es un elemento de peor pronóstico presente hasta el 30% de los tumores invasivos³¹.

En las decisiones terapéuticas se evalúan los factores pronósticos a partir de análisis de múltiples variables, estudiando la supervivencia libre de enfermedad. La importancia de los índices, como el de Baak³² que incluye la actividad mitótica, el estado ganglionar y el tamaño tumoral, nos sirven para determinar valores pronósticos y dependiendo del riesgo donde se ubique la paciente, se indicara la línea de tratamiento y pronósticos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. En la valoración del índice de Nottingham³³ y su importancia para el tratamiento, tras su análisis estadístico se considera de manera particular el estado ganglionar, el tamaño tumoral y el grado histológico, para apoyar aún más la importancia de un buen informe patológico, pues deja claro, que un índice de riesgo bajo o bueno nos orienta acerca del tratamiento en monoterapia, locorregional, hormonal, quimioterapia sola o quimioterapia más hormona y/o terapia biológica; dependiendo si es índice de bajo riesgo pudieran estas pacientes alcanzar hasta 80% de supervivencia a los 5 años; en índice moderado según el tratamiento pueden alcanzar una supervivencia de 42% y en aquellas pacientes con tumores con índice alto, se estima una supervivencia de apenas el 13% a los 5 años³⁴.

Hay otros factores de importancia, pero por debajo de los ya mencionados como son los niveles de Ciclina E altos o bajos, que determinan supervivencia para 5 años y más, cuando son niveles bajos en un 98% y con niveles altos fallecen antes de los 5 años en aproximadamente 15%, sobre todo en estadios I y II. Las mutaciones del gen supresor P53, también se ha reportado en un 20 a 50% de las pacientes con cáncer de mama y aunque no tiene valor pronóstico, es de importancia para investigaciones de tipo familiar. Los niveles de Catepsina D, al parecer es un marcador basado en una enzima proteolítica de los lisosomas y marcan el riesgo de recaída elevada cuando sus niveles son bajos³⁵.

También están descritos desde hace mucho los valores del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF por sus siglas en inglés) como variable

14. Krijgsman O, Roepman P, Zwart W, Carroll JS, Tian S, de Snoo FA et al. A diagnostic gene profile of molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;133:37-47.
15. Ruder AM, Lubin F, Wax Y, Geier A, Alfundary E, Chetrit A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Cancer* 1989;64:196-202.
16. H. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2784-95.
17. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 1998;11:155-68.
18. Qureshi U, Pervez S. Allred scoring for ER reporting and its impact in clearly distinguishing ER negative from ER positive breast cancers. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(5):350-53.
19. Fukushige SI, Matsubara KI, Yoshida M. Localization of a novel c-erbB-related gene, c-erbB-2, on human chromosome 17 and its amplification in a gastric cancer cell line. *Mol Cell Biol* 1986;6:955-58.
20. King CR, Kraus MH, Aaronson SC. Amplification of a novel v-erbB related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985; 229:974-76.
21. Ross JS, Fletcher JA. Her-2/neu (C-erbB-2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 1999;112 (suppl):S53-S67.
22. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Cáncer de mama humano: correlación de la recaída y la supervivencia con la amplificación de la / oncogén HER-2 neu. *Ciencia* 1987; 235(4785):177-82.
23. Slamon DJ, Godolphin W, Jones L, Holt J, Wong S, Keith D et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
24. Slamon DJ. Studies of the Her-2/neu Proto-oncogene in Human Breast Cancer. *Cancer Investigation.* 1990. 8 (2): 253-54. <http://dx.doi.org/10.3109/07357909009017573>
25. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, Allison KH, Allred DC, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31:3997-4013.
26. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists.. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:118-45.
27. Klintman M, Bendahl PO, Grabau D, Lövgren K, Malmström P, Fernö M; South Sweden Breast Cancer Group. The combination of Ki67, histological grade and estrogen receptor status identifies a low-risk group among 1,854 chemo-naïve women with N0/N1 primary breast cancer. *Mod Pathol* 2010;23:251-59.
28. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736-50.
29. Gnant M, Thomssen Ch, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel).* 2015;10(2):124-30.
30. Schnitt S. Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to molecular taxonomy, Breast Long Course. Guide Meeting USCAP 2009, 261.
31. Kantarjian H, Wolff R, Koller C. The MD Anderson- Manual of Medical Oncology, Second Edition 2011;637- 678.

3. Lesiones premalignas

Dra. Ana Karina Ramírez (Coordinadora), Dr. Oscar Martínez, Dr. Gino Bianchi,
Dr. Juan Carlos Rodríguez, Dra. Carmen Salas.

Resumen

Son variables las lesiones proliferativas intraductales de la mama que han sido consideradas como indicadores de riesgo. Algunas de éstas han demostrado ser proliferaciones neoplásicas clonales y tener características histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares idénticas a las del carcinoma mamario infiltrante, por lo que se han asumido como lesiones precursoras. Sin embargo, en los últimos años han surgido argumentos sustentables que cuestionan no solo la naturaleza precursora de las lesiones premalignas y la forma en la que se han relacionado con el cáncer de mama, sino que también, por ende, las conductas de resolución quirúrgica y de seguimiento. La reconocida poca reproducibilidad del diagnóstico morfológico para estas lesiones y nuestro entendimiento creciente respecto a su biología, las convierte en un tema desafiante dentro de la patología mamaria que exige de la experiencia de los especialistas en el área de la mastología y debe, idealmente, manejarse bajo el trabajo coordinado y engranado de un equipo multidisciplinario conformado.

Palabras Claves: *Premalignas, lesiones proliferativas, potencial maligno incierto, precursoras, hiperplasia ductal atípica, corte y vacío, cirugía mamaria, guía, recomendaciones.*

Introducción

Dado el carácter multifactorial del cáncer de mama (CM), se han establecido factores de riesgo que incluyen desde mutaciones genéticas hasta factores atribuibles al estilo de vida¹⁻³. Hacer diagnóstico temprano y si es posible ejercer prevención para el CM, es una idea que genera entusiasmo.

Son variables las lesiones proliferativas de la mama a las que se les ha atribuido riesgo para el desarrollo del CM, conceptualizándose como indicadores de riesgo (IR)³⁻⁶. Algunas de éstas han demostrado ser proliferaciones neoplásicas clonales y tener características histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares idénticas a las del carcinoma mamario infiltrante (CMI), por lo que se han considerado lesiones precursoras^{7,8}. Sobre esta base, surgen las propuestas de quimioprevención para la paciente con riesgo para CM⁹, pero sus efectos colaterales influyen en bajos niveles de adhesión al tratamiento (<15%)¹⁰, además de lo que significa tratar a una paciente aún sana.

La reconocida poca reproducibilidad del diagnóstico morfológico para estas lesiones y nuestro entendimiento creciente respecto a su biología, las convierte en un tema desafiante dentro de la patología mamaria¹¹⁻¹⁴. Hoy, los modelos tradicionales del continuo morfológico^{15,16} lucen simplistas frente a las ya reconocidas vías genéticas que pueden llevar al desarrollo del CMI¹⁷⁻¹⁹. En los últimos años han surgido argumentos sustentables que cuestionan no solo la naturaleza precursora de las lesiones premalignas (LPM) y la forma en la que se han relacionado con el CM, sino que también, por ende, las conductas de resolución quirúrgica y de seguimiento^{12,14,20-26}.

Definición

Tradicionalmente, las LPM se subdividen en:

- “Lesiones proliferativas intraductales con atipia”, que incluyen: la Atipia Epitelial Plana (AEP), la Hiperplasia Ductal Atípica (HDA).
- “Neoplasias intraepiteliales lobulillares” que contemplan: la Hiperplasia Lobulillar Atípica (HLA) y el Carcinoma Lobulillar *in situ* (CLIS) con todas sus variantes¹³.

Se localizan en la unidad ductolobulillar terminal (UDLT), y con menor frecuencia en los ductos de mayor tamaño y ductos galactóforos, constituyendo proliferaciones intraepiteliales monomórficas de una o varias capas de células que exhiben atipia citológica de bajo grado, con cambios arquitecturales y de extensión, diversos, propios de cada entidad¹³.

Las “lesiones papilares con atipia” comparten características e implicaciones con la HDA y requieren de consideraciones especiales que incluiremos en esta guía.

Terminología

En los últimos años, han surgido propuestas para redefinir las LPM. La clasificación DIN/LIN (por *Ductal Intraepithelial Neoplasia / Lobular Intraepithelial Neoplasia* (NID/NIL en castellano), propuesta por Tavassoli y colaboradores, excluye la hiperplasia ductal usual (HDU), así como otras lesiones sugeridas como LPM y plantea el término “neoplasia” para todas ellas^{20,27-29}. Así, es como aparecen también los términos “lesiones epiteliales borderline de la mama”^{14,21}, “enfermedad mamaria proliferativa con atipia”^{30,31}, categorías de reporte histopatológico (B1-5) que las clasifica en lesiones B3 y B4³², “familia de neoplasias mamarias de bajo grado”^{12,33,34}, “lesiones de potencial maligno incierto”^{22,35}, entre otras aproximaciones que parecieran ser más coherentes con la historia natural y biología de estas lesiones.

Con cierta certeza, la Dra. Tavassoli sugiere clasificarlas de la siguiente manera²⁸:

Terminología tradicional	Neoplasia intraepitelial ductal
Atipia Epitelial Plana	NID 1A
Hiperplasia Ductal Atípica	NID 1B
Carcinoma Ductal <i>in situ</i> de Bajo Grado	NID 1C
Carcinoma Ductal <i>in situ</i> de Grado Intermedio	NID 2
Carcinoma Ductal <i>in situ</i> de Alto Grado	NID 3

Terminología tradicional	Neoplasia intraepitelial lobulillar
Hiperplasia Lobulillar Atípica	NIL 1
Carcinoma Lobulillar <i>in situ</i> Clásico	NIL 2
Carcinoma Lobulillar <i>in situ</i> (Pleomórfico, Asociado a Necrosis o con Células Claras)	NIL 3

A pesar que esta clasificación no ha sido ampliamente adoptada, representa un avance en nuestro reconocimiento del potencial maligno incierto de estas lesiones²⁹. Sobre la base de la pregunta: ¿Por qué llamar cáncer a aquello que aún no es?, la clasificación NID/NIL incluye las lesiones *in situ* Ductales y Lobulillares (CDIS y CLIS), las cuales por definición histopatológica, son proliferaciones intraepiteliales neoplásicas con indemnidad de la lámina basal, por tanto, sin potencial metastásico, lo que cuestiona de inicio que las sigamos llamando “carcinoma” (vea el capítulo de CDIS capítulo 6).

Hicimos una encuesta, en la que le preguntamos a médicos especialistas en mastología si se sentían a gusto con la terminología tradicional para las LPM y 65,2% respondió que sí. Sin embargo, el 69,7% manifestó que encontraban difícil en su práctica diaria explicarle a su paciente diagnosticada con “Carcinoma Lobulillar *in situ* Clásico”, que a pesar de tener un “Carcinoma” era candidata a seguimiento y no necesariamente a cirugía ni a tratamiento médico.

Recomendación

Dado lo antes expuesto, recomendamos para fines de diagnóstico y reporte anatomopatológico utilizar la terminología tradicional con la nomenclatura NID/NIL entre paréntesis, ejemplo: *Atipia Epitelial Plana (NID 1A)*, hasta tanto surja otra terminología más ajustada.

Epidemiología y pronóstico

La incidencia de las lesiones proliferativas intraductales con atipia es alrededor del 10% en las biopsias benignas de mama³⁶. Con frecuencia están asociadas

a microcalcificaciones y es la razón de la biopsia por punción con aguja gruesa (PAG). Datos limitados en la literatura ubican a la AEP como una lesión temprana en la vía de las neoplasias mamarias de bajo grado y le atribuyen a la HDA un riesgo relativo para el desarrollo subsecuente del CMI del 3,0-5,0^{13,37}.

La incidencia de las neoplasias intraepiteliales lobulillares varía entre el 0,5-4% entre las biopsias benignas de mama, predominantemente en pacientes premenopáusicas. La mayoría constituyen un hallazgo incidental en la biopsia, ya que menos de la mitad de las neoplasias lobulillares clásicas (NIL 1 y NIL 2) se asocian con microcalcificaciones. Estudios de diseño variable han sugerido un riesgo relativo para el desarrollo del CMI de alrededor del 1% anual. Las neoplasias lobulillares se asumen como un IR y precursor no obligado para el CMI en cualquiera de las dos mamas y para cualquiera de los tipos histológicos ductal o lobulillar. Aunque información acerca de la historia natural del CLIS Pleomórfico (NIL 3) es bastante limitada en la literatura, el pleomorfismo nuclear y la asociación con necrosis, supone una lesión potencialmente más agresiva, de la misma forma que la presencia de un NIL 2 extenso^{13,38-41}.

Debe llamar nuestra atención que el riesgo descrito para las LPM jamás iguala el 100%. Es por esto, que hoy reconocemos con mayor facilidad que se tratan de precursores no obligados y no necesariamente de LPM^{12,26}. Explicaciones alternativas recientes sugieren que la progresión al CM puede no estar necesariamente determinada por alteraciones genéticas específicas, sino que apuntan a que ciertas alteraciones epigenéticas puedan contribuir a la progresión hacia él, por ejemplo, a través del silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores específicos, en cualquier momento dado, siendo este hecho la diferencia observada entre las lesiones proliferativas con atipia y las lesiones *in situ* relacionadas²³⁻²⁵.

Otro factor a tomar en cuenta es que los estudios morfológicos y morfológicos/imagenológicos sobre los cuales se han catalogado estas lesiones como LPM, son hechos en análisis retrospectivos de especímenes quirúrgicos en publicaciones antiguas¹⁵ y en estudios en los que las LPM se han diagnosticado en biopsias percutáneas con aguja de corte (BAC), encontrándose en las piezas de resección quirúrgica posterior, porcentajes de hasta el 52% de CDIS y CMI^{8,42}. Sin embargo, en ninguna de estas publicaciones, se describe el tamaño y ni la extensión de la lesión imagenológica inicial, lo que deja la duda de si en lugar de tratarse de una asociación inequívoca de estas lesiones con el CM, se trata en realidad de un elevado porcentaje de subdiagnóstico debido al tipo de toma de muestra. Esta tesis pareciera demostrarse en otros trabajos en los que el diagnóstico se ha hecho en biopsias percutáneas con aguja de corte asistida por vacío (BACV), que demuestran muy bajos porcentajes de subdiagnóstico⁴³⁻⁴⁹.

Diagnóstico por imágenes

Las LPM de categoría intraductal se asocian con frecuencia a microcalcificaciones y son vistas en alteraciones clasificadas con score BI-RADS[®] 4 (grado de sospecha mayor al 3%) por lo que son elegidas para PAG. Las LPM de categoría lobulillar constituyen generalmente un hallazgo incidental en la biopsia. Para el estudio, evaluación y correcta interpretación de las PAG en el diagnóstico de las LPM debe tenerse en cuenta que la BAC realiza un muestreo parcial de la alteración, con una alta tasa de subestimación histológica. Por otra parte, los sistemas de BACV realizan un muestreo mayor, con posibilidad de retirar en su totalidad la imagen en algunos casos, minimizando así, la subestimación histológica de la alteración y ameritando el marcaje mediante clip metálico para la localización posterior y correcta extirpación de la lesión/zona de biopsia o hacer seguimiento si es el caso^{32,50}.

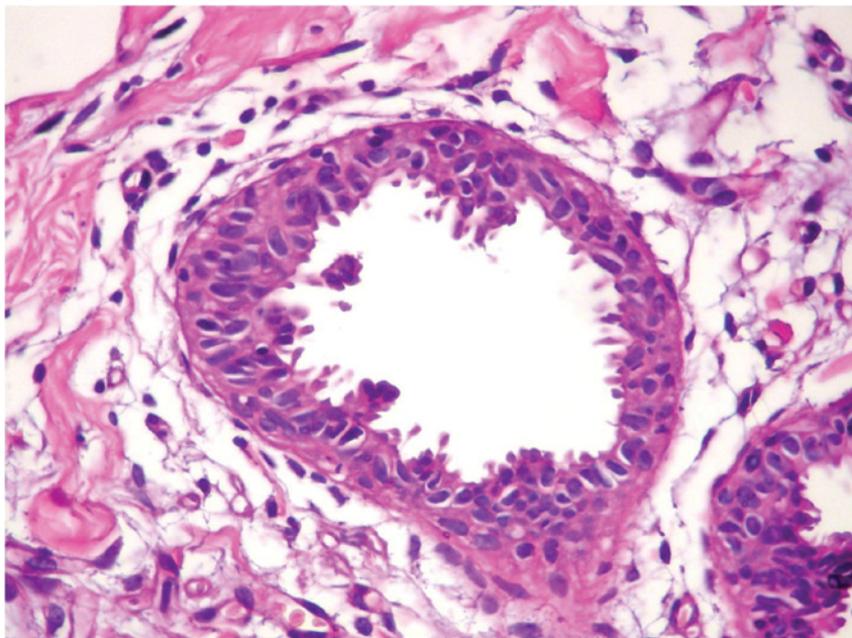
Resulta indispensable indicarle al patólogo en la orden de biopsia: las características de la imagen, grado de sospecha (BI-RADS[®]), su localización, tamaño de la alteración, método y guía utilizado para la toma de biopsia, número de cilindros, diámetro de la aguja utilizada y porcentaje aproximado de la alteración imagenológica que fue removida. Posteriormente, al recibir el informe anatomopatológico, debe documentarse si los hallazgos son concordantes o discordantes, para ello cada grupo establecerá su rutina de trabajo y hará las recomendaciones pertinentes en caso de discrepancia entre la patología y la imagen.

Tipo de lesión y recomendaciones

Atipia Epitelial Plana (NID 1A)

- **Inmunoperfil y genética:** Inmunofenotípica y molecularmente es análoga a la HDA, CDIS de bajo grado y al CMI de bajo grado con: receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), Bcl2 y CK19 positivos (+). CK5/6, CK14, p53 y HER2 negativos (-). Ki67 con porcentaje de proliferación bajo y con pérdidas alélicas en 9q, 10q, 16q, 17p, ganancias en 15q, p 16, 19 y pérdidas de la heterocigocidad en 11q, 16q, 3p⁵¹.
- **Diagnóstico histopatológico:** Morfológicamente la AEP se observa como acinos dilatados, con una o múltiples capas de células con núcleos ovoides, uniformes, con cromatina dispersa y nucléolo poco prominente. Las células se disponen perpendicularmente a la membrana basal, con proyecciones secretoras apicales (Figura 1.A). La atipia nuclear puede ser variable. Sin embargo, solo las proliferaciones epiteliales “planas” con alto grado nuclear, son las que deben considerarse CDIS aún a pesar de su tamaño¹³. Con frecuencia se observa secreción intraluminal y microcalcificaciones asociadas, lo cual constituye la razón principal de la PAG en estas lesiones⁵². Histopatológicamente se describe un espectro de lesiones con histología similar que constituyen los principales diagnósticos diferenciales de la AEP,

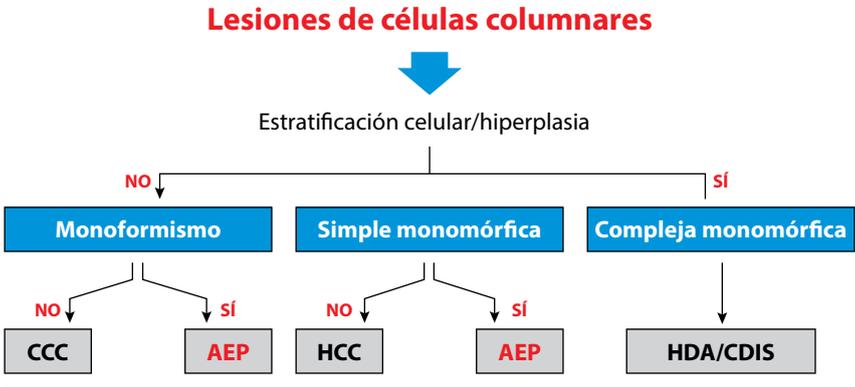
Figura 1.A



englobándolas en un patrón morfológico característico que las define como “Lesiones de Células Columnares”, dentro de las que se cuentan: los Cambios de Células Columnares (CCC), la Hiperplasia de Células Columnares (HCC) y la AEP. Las dos primeras corresponden a entidades reconocidas como “Lesiones Columnares Sin Atipia”¹³ (Figura 2).

Para el manejo de estas lesiones y su adecuada categorización se recomienda el estudio cuidadoso por parte del patólogo, con múltiples niveles de secciones histológicas, buscando las áreas con microcalcificaciones, con apoyo de la mamografía previa y la radiología de la muestra/espécimen quirúrgico⁵¹.

- **Parámetros de diagnóstico imagenológico:** El aspecto imagenológico de la AEP es de microcalcificaciones agrupadas, amorfas o finas pleomórficas, que se asocian con ductos dilatados. Hallazgos similares se pueden observar en otras lesiones de bajo grado, tales como: HDA, CDIS o carcinoma tubular. La tasa de subestimación es de 0-20% si se diagnostica con BAC y del 9% si se diagnostica con BACV^{35,54}.
- **Tratamiento/conducta:** Dados los bajos porcentajes de subestimación cuando el sistema de biopsia es por BACV, no se recomienda su resección quirúrgica. Si el diagnóstico de AEP coexiste con otra lesión con atipia como la HDA o en caso que la AEP se haya diagnosticado con BAC y esté asociada a una imagen de sospecha BI-RADS⁴, así como también si existiese discrepancia entre la imagen y el informe anatomopatológico, se recomienda la

Figura 2**Diagrama para el diagnóstico diferencial entre las lesiones de células columnares e HDA**

Adaptado de "The Biopsy Interpretation of the Breast (Stuart J Schnitt & Laura C Collins)"⁵³.

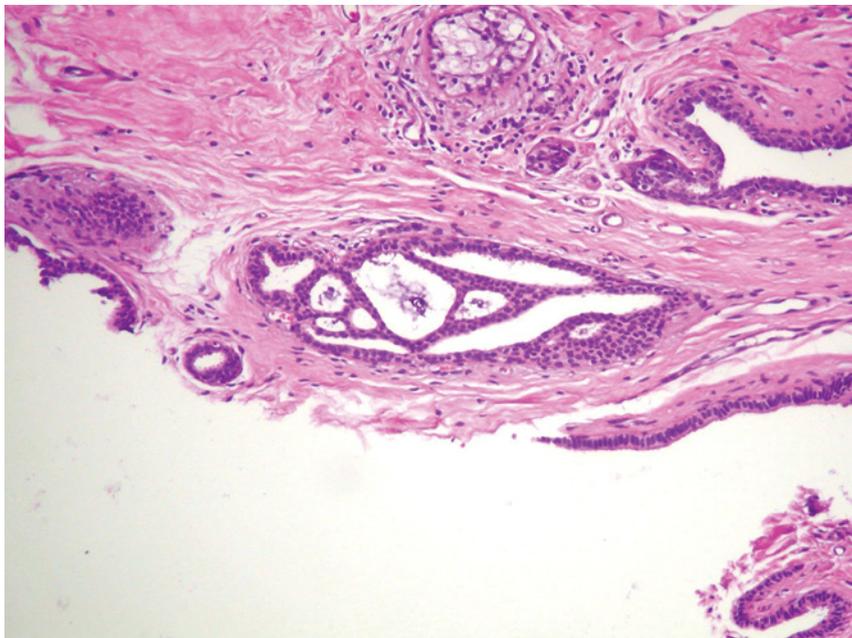
escisión de la porción restante de la alteración imagenológica, debido a la posibilidad de subdiagnóstico. Si la lesión fue removida totalmente con BACV, se recomienda marcaje del sitio de toma de biopsia y seguimiento³⁵.

- **Seguimiento:** En el caso de indicarse seguimiento, se sugiere hacerlo unilateralmente con mamografía digital y/o tomosíntesis, cada seis meses durante los primeros 2 años y luego continuar el control anual.

Hiperplasia Ductal Atípica (NID 1B)

- **Inmunoperfil y genética.** Inmunofenotípicamente es similar con el CDIS de bajo grado. Ambas entidades son negativas a las citoqueratinas de alto peso, a diferencia de la HDU, para la cual se describe positividad variable de estos marcadores. Así mismo, las células mioepiteliales son aisladas o ausentes en la proliferación intraepitelial de los ductos neoplásicos y típicamente presentes en la HDU, por lo que marcadores como la Actina Músculo Liso y el P63 pueden usarse para su diferenciación. Típicamente la HDA y el CDIS de bajo grado son positivos en forma difusa para el RE, RP y negativos al HER2¹³. De manera tal, que la HDA y el CDIS de bajo grado no pueden ser distinguidos inmunohistoquímicamente, compartiendo ambos además, desbalances alélicos con pérdidas recurrentes en 16q y 17p y ganancias en 1q^{55,56}.
- **Diagnóstico histopatológico.** Morfológicamente la HDA constituye una proliferación monomórfica pequeña y focal de una población uniforme de células con bajo grado nuclear, que exhibe frecuentemente cambios arquitecturales complejos como cribas, micropapilas o puentes rígidos y que muestra, algunas pero no todas, las características morfológicas del CDIS de bajo grado (Figura 1.B). Su diagnóstico es principalmente cuanti-

Figura 1.B



tativo, limitado al tamaño y/o focos de la lesión y de una u otra forma subjetivo y arbitrario, basado más en criterios de exclusión que en características positivas y propias de la entidad⁸. Los criterios actuales más ampliamente aceptados para separar la HDA del CDIS de bajo grado son ≤ 2 ductos separados o en una dimensión máxima de ≤ 2 mm¹³. Toda aquella lesión con mayores dimensiones a las descritas debe llamarse por defecto CDIS de bajo grado.

La principal limitación de la HDA radica en lograr niveles aceptables de concordancia y reproducibilidad en el diagnóstico inter e intraobservador^{8,11,13,14}.

Teniendo en cuenta la posibilidad del diagnóstico de un CDIS de pequeño volumen dados los aportes actuales de los estudios de imágenes y del diagnóstico por PAG, se recomienda no hacer diagnóstico de HDA sin antes haberse planteado la posibilidad diagnóstica de un CDIS de bajo grado⁸. De la misma manera, resulta inapropiado hacer el diagnóstico de HDA y CDIS en una misma biopsia, pues debe tomarse en cuenta que puede verse coexistiendo distintos grados histológicos de CDIS y ante esos casos, indistintamente, el diagnóstico seguiría siendo el de CDIS.

Es nuestra recomendación que todo reporte anatomopatológico debe contemplar: el número de focos de la HDA y su relación con las microcal-

cificaciones en el caso que sean éstas el motivo de la toma de biopsia. Cortes histológicos adicionales ayudan a definir y a esclarecer el diagnóstico. Recomendamos que la PAG sea de disposición (ya sea por diagnóstico inicial o como material de segunda opinión) del mismo patólogo que va a manejar la pieza quirúrgica, a fin de lograr diagnósticos más certeros y específicos que permitan la adecuada correlación y categorización de las pacientes.

- **Parámetros de diagnóstico imagenológico.** En los estudios de cribado se ha demostrado que la HDA se manifiesta como microcalcificaciones categorizadas como BI-RADS[®] 4. Cuando es identificada en BAC 10G o 14G guiadas por estereotaxia y/o ultrasonido, las tasas de subestimación a DCIS o CMI son variables en la literatura, pero a menudo > 20%. Cuando se logra la eliminación completa de las microcalcificaciones o del nódulo mediante BACV 8G, se documentan tasas de subestimación considerablemente menores^{35,45,54}.

Con respecto a la PAG en general, debe entenderse que el diagnóstico de HDA no puede asumirse como un diagnóstico definitivo, sin antes ponerse en perspectiva el contexto en el que se tomó la muestra, entendiéndose con esto: el tipo de aguja, el calibre de la misma, el método de guía, el tamaño y la extensión de la lesión imagenológica, entre otros detalles ya descritos. De esta manera, podrá ser acertada la toma de decisión respecto a la conducta terapéutica y/o seguimiento de la paciente.

- **Tratamiento/conducta.** Así como su diagnóstico, el tratamiento es dependiente de los parámetros morfológicos descritos (número de focos en la biopsia), del tamaño y extensión de la imagen. Cuando es identificada con BAC 14G, se recomienda extirpación quirúrgica del área de biopsia/lesión, debido a las tasas de subestimación descritas. Hay protocolos en los que lesiones imagenológicas menores de 6 mm completamente extirpadas con BACV, con menos de dos focos de HDA (unifocal), pueden ser objeto de seguimiento, evitándose en estos casos la cirugía^{35,45}. El reporte de HDA en un margen quirúrgico debe plantear una revisión imagenológica del caso con discusión del equipo multidisciplinario y no directamente la reescisión.
- **Seguimiento.** Debe tomarse la decisión de seguimiento por protocolo de trabajo y bajo control de un equipo multidisciplinario coordinado. Se recomienda realizar controles semestrales los primeros dos años con especial énfasis en el área de marcaje post biopsia y posteriormente pesquisa anual con mamografía digital con proyecciones focalizadas y ampliadas complementariamente.

Hiperplasia Lobulillar Atípica (NIL 1)

- **Inmunoperfil y genética:** Más del 90% de las neoplasias intraepiteliales lobulillares (principalmente HLA y CLIS Clásico) son RE y RP positivos, raramente son positivos al HER2 y al P53. Todas las neoplasias lobulillares

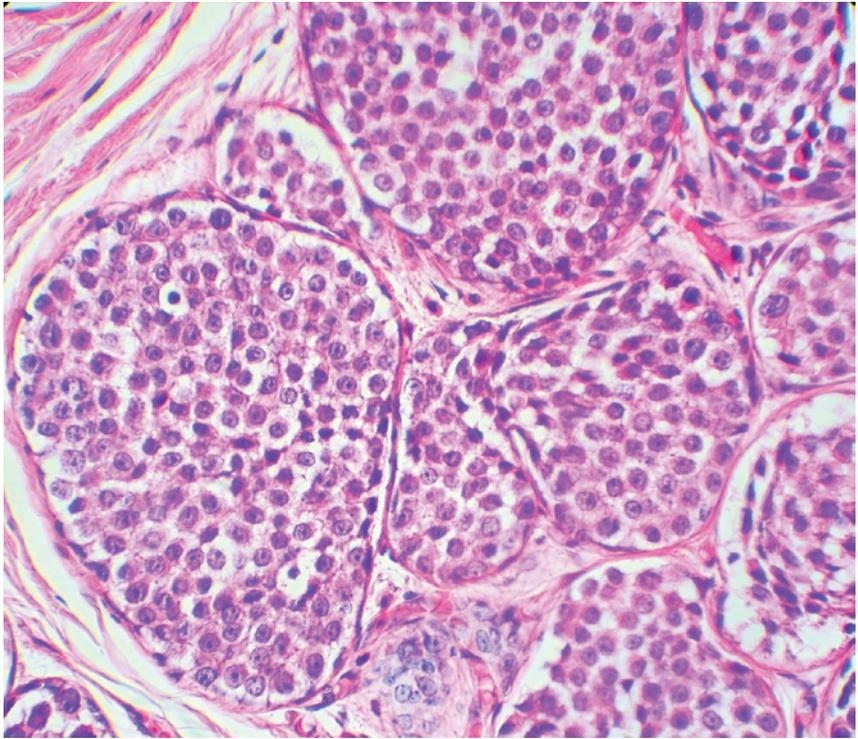
son en el 80-90% de los casos E-caderina negativas, lo cual es de utilidad para diferenciarlas de un CDIS en aquellos casos de difícil diagnóstico diferencial⁵⁷⁻⁶¹. Los estudios por hibridización genómica comparativa revelan pérdidas alélicas en 16q y ganancias en 1q en todas las neoplasias lobulillares^{62,63}.

- **Diagnóstico histopatológico:** La distinción morfológica entre la HLA y el CLIS clásico se basa en la extensión de la lesión en la unidad lobulillar individual. En la HLA las células epiteliales atípicas distienden hasta el 50% del lobulillo. Histológicamente se evidencia una proliferación monomórfica de células con disminución de la cohesión intercelular, de citoplasma escaso y luces intracitoplasmáticas con núcleos pequeños, redondeados y uniformes, con cromatina fina granular^{41,64}.
- **Parámetros de diagnóstico imagenológico:** Es diagnosticada en menos del 4% de los de PAG y de forma incidental. Cuando el método de muestreo es de BAC y no se logra la remoción de la alteración o está asociada otra alteración, la tasa de subdiagnóstico es superior al 25%. Cuando el método de muestreo es de BACV y se logra la remoción de toda la alteración, la tasa de subdiagnóstico es inferior al 5%^{35,65-71}.
- **Tratamiento/conducta:** Si existe una adecuada correlación imagenológica e histológica, o se trata de una lesión incidental como hallazgo de la biopsia, no se recomienda su resección quirúrgica de rutina⁷².
- **Seguimiento:** Se recomienda el control semestral los primeros 2 años con mamografía digital y/o tomosíntesis previo marcaje del lecho de biopsia. En pacientes con densidad mamaria tipo C y D debe ser complementada su evaluación con ultrasonido. Posteriormente, pasará a controles anuales.

Carcinoma Lobulillar in situ (NIL 2)

- **Diagnóstico histopatológico:** En el CLIS Clásico se observa una distensión del lobulillo mayor al 50%. Su luz se observa ocupada por células monomórficas pequeñas y con disminución de la cohesión intercelular, con escaso citoplasma como las descritas en la HLA^{41,64} (Figura 1.C)
- **Parámetros de diagnóstico imagenológico:** Constituye un hallazgo incidental en la biopsia y especímenes quirúrgicos y comparte similares características de presentación imagenológica con la HLA.
- **Tratamiento/conducta:** No se recomienda su resección quirúrgica de rutina, siempre que exista concordancia entre la radiología y el diagnóstico histológico. Solo si existe otra lesión asociada que tenga indicación de resección o si se trata de una CLIS extenso, se recomienda la exéresis del CLIS^{13,73}.
- **Seguimiento:** En los casos en los que exista una adecuada concordancia, se recomienda el seguimiento mamográfico y ecográfico semestral durante los primeros dos años, con controles anuales clínicos y radiológicos posteriores.

Figura 1.C



Carcinoma Lobulillar in situ Pleomórfico (NIL 3)

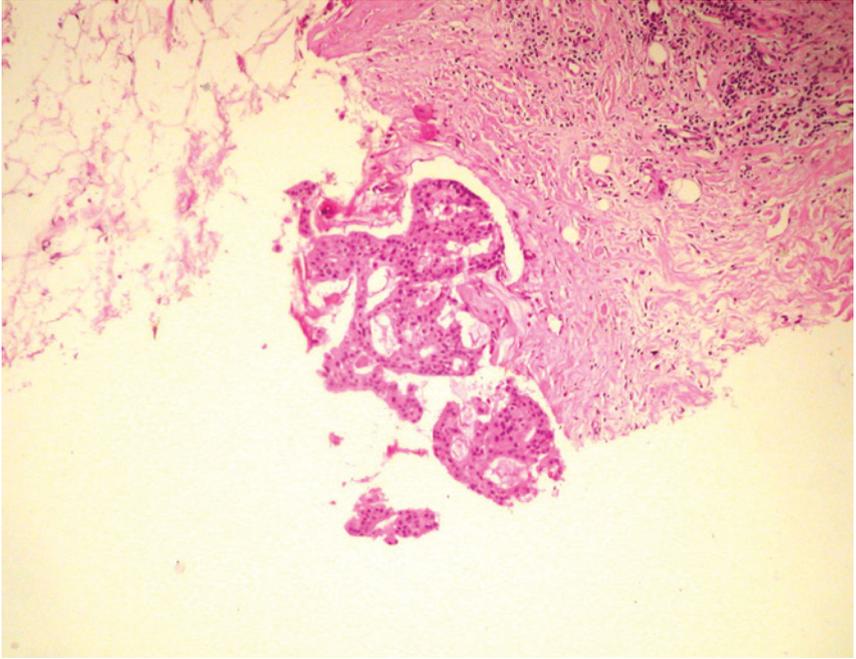
- **Inmunoperfil:** A diferencia de la HLA y el CLIS Clásico, el CLIS Pleomórfico frecuentemente es RE negativo y positivo al HER2 y P53⁵⁷⁻⁶¹.
- **Diagnóstico histopatológico:** Esta variante comparte la característica pérdida de la cohesión intercelular de las células monomórficas que proliferan en las neoplasias lobulillares. A diferencia de la HLA y el CLIS Clásico, en la variante pleomórfica las células son un poco más grandes e irregulares, con núcleos moderadamente grandes, cromatina irregular, nucléolos evidentes, presencia de mitosis atípicas. Puede verse necrosis central, microcalcificaciones asociadas y células con aspecto en “anillo de sello”^{41,57-61}. En esta entidad debe, en todos los casos, establecerse el diagnóstico diferencial con el CDIS.
- **Parámetros de diagnóstico imagenológico:** El CLIS Pleomórfico representa entre el 2,7% al 4,4% de las Neoplasias lobulillares biopsiadas. Comúnmente está asociado a calcificaciones sospechosas o pleomórficas, detectadas en mamografía de pesquisa, con una alta tasa de subdiagnóstico en BAC (0-50%)^{35,66,74}.

- **Tratamiento/conducta:** Se recomienda siempre la resección quirúrgica de la lesión dada las tasas de subestimación. La indicación de exéresis con márgenes negativos o la ampliación de márgenes debe ir precedida de discusión y acuerdo con el equipo multidisciplinario y dependerá de establecer el diagnóstico diferencial con el CDIS, de la extensión de la neoplasia y de su concordancia con la imagen^{13,75}.
- **Seguimiento:** Se recomienda en el postoperatorio observación clínica e imagenológica semestral bilateral los dos primeros años y luego mantener el control mamográfico de pesquisa anual⁷².

Lesiones Papilares con atipia

- **Definición:** Las lesiones papilares se definen morfológicamente como una proliferación arborescente de ejes fibroconectivos vascularizados con revestimiento epitelial. En la mama, son proliferaciones intraductales de los ductos centrales o periféricos de la UDLT^{76,77}. El espectro de las lesiones papilares contempla: lesiones papilares benignas (papiloma intraductal), asociadas a HDA, asociadas a CDIS, el carcinoma papilar intraductal y el carcinoma papilar infiltrante¹³.
- **Pronóstico.** El riesgo para el desarrollo subsecuente de CM de una lesión papilar sin atipia es el mismo de cualquier lesión proliferativa benigna de la mama⁷⁸, por tanto, el riesgo al estar asociada a HDA será el mismo que para la HDA por sí sola.
- **Inmunoperfil y genética.** Inmunofenotípicamente como toda lesión de bajo grado es generalmente positiva a RE, RP y negativa al HER2⁷⁹. Molecularmente las lesiones papilares se asocian con pérdida de la heterocigocidad en el cromosoma 16q y 16p, similares a las descritas para la HDA y el CDIS⁸⁰, así como mutaciones en la vía PIK3CA/AKT1⁸¹.
- **Diagnóstico histopatológico.** Morfológicamente toda lesión papilar con proliferación epitelial con atipia que llene los criterios citológicos/arquitecturales de monomorfismo para HDA corresponde a un “papiloma intraductal con HDA asociada”, con la salvedad que el criterio cuantitativo es mayor: el punto de corte es ≤ 3 mm como extensión máxima del área de atipia intralesional. Focos mayores a esta dimensión catalogan para un “papiloma intraductal asociado a CDIS”^{13,82}. Sin embargo, si la proliferación epitelial con atipia es de grado nuclear intermedio o alto grado, debe hacerse el diagnóstico de papiloma intraductal asociado a CDIS independientemente de la extensión del foco epitelial atípico¹³.

Aunque reconocer histológicamente una lesión papilar es generalmente sencillo, la distinción entre el espectro de entidades papilares puede no serlo, sobre todo cuando se trata de una PAG. Uno de los principales problemas es la fragmentación propia de este tipo de lesión, lo cual resulta en un material disgregado de difícil interpretación, no sólo en la valoración de los hallazgos morfológicos, sino también de su real relación con el parénquima adyacente (Figura 1.D). Esto, constituye la mayor dificultad

Figura 1.D

para la adecuada categorización de una lesión papilar benigna versus maligna, intraepitelial o invasiva. Se le suma la particularidad, que las lesiones papilares pueden mostrar considerable heterogeneidad y estar asociadas a cambios degenerativos de extensión intralesional variable como esclerosis, calcificación y hemorragia¹³. Es de tomar en cuenta que en ocasiones la fragmentación de los cilindros de tejido en la PAG es tal, que resulta extremadamente difícil aplicar los criterios antes descritos para la categorización y clasificación la lesión papilar.

Por tal razón, recomendamos en las PAG llamar “papiloma intraductal” a aquella lesión microscópica que está completa en los cilindros de la muestra. En caso contrario, recomendamos utilizar el término: “Lesión Papilar” en lugar de “papiloma intraductal”. En aquellos casos en los que la fragmentación sea importante y dificulte la clasificación de “papiloma intraductal/lesión papilar asociada a HDA (NID 1B)”, recomendamos hacer el diagnóstico de “Lesión papilar con cambios sugestivos de atipia” acompañado de una nota en el informe anatomopatológico que recomiende la extirpación de la lesión o seguimiento, de acuerdo al contexto del porcentaje de la muestra estudiada, el tamaño y la extensión de la lesión imagenológica. Esto, con la finalidad de indicar la posible presencia de un componente neoplásico remanente^{83,84}.

Poniendo en contexto lo anteriormente descrito, resulta indispensable contar con información referente a las características imagenológicas de la lesión y al procedimiento percutáneo, para la mejor interpretación de este tipo de material y viceversa, para la adecuada correlación de la anatomía patológica con los estudios de imágenes.

- **Parámetros de diagnóstico imagenológico.** Las lesiones papilares representan hasta el 5% de todas las lesiones mamarias biopsiadas. Se manifiestan en las imágenes como nódulos o masas de localización intraductal con descarga serosa o serohemática por el pezón, pueden verse como una masa sólida dentro de la mama o como una masa intraquística, raramente calcificada, sin embargo, en un número importante de las veces no se estiman imagenológicamente. Desde el punto de vista mamográfico y ecográfico son catalogadas como BI-RADS⁴^{35,72}. La galactografía puede demostrar defecto parcial o total del ducto comprometido por una lesión papilar.
- **Tratamiento/conducta** Las lesiones papilares con atipia deben ser reseccadas quirúrgicamente indistintamente del sistema de biopsia (BAC o BACV) empleado, ya que la posibilidad de subdiagnóstico es variable y generalmente elevada en la literatura^{35,72,85-89}. La resección quirúrgica posterior a la PAG permitirá un diagnóstico concluyente para establecer la adecuada conducta a seguir.
- **Seguimiento:** Dada la amplia recomendación de resección quirúrgica para las lesiones papilares con atipia se hará el seguimiento postquirúrgico pertinente. La decisión de seguimiento de una lesión papilar con atipia debe únicamente plantearse bajo el escenario de toma de biopsia por BACV, en protocolos de trabajo bien establecidos y controlados, en el contexto de un equipo multidisciplinario.

Consideraciones adicionales para el diagnóstico y manejo de las lesiones epiteliales mamarias de potencial maligno incierto (“lesiones premalignas”)

Estudio citológico

La eficacia de la punción por aspiración con aguja fina (PAAF) es considerablemente baja para las lesiones no palpables de la mama⁹⁰⁻⁹³. Como ya se ha expuesto, el diagnóstico de estas lesiones requiere de una combinación de parámetros histológicos-morfológicos y de extensión, en los que en algunos casos, como el de la HDA y las lesiones papilares, existen dificultades diagnósticas incluso en los fragmentos de tejido. Por tanto, recomendamos no utilizar la PAAF como procedimiento diagnóstico en lesiones no palpables. En el mismo orden de ideas, consideramos inapropiado hacer el diagnóstico citomorfológico de cualquiera de estas entidades en el informe anatomopatológico. En su lugar, recomendamos hacer un diagnóstico descriptivo de los hallazgos y las atipias asociadas de haberlas, orientando al clínico con una nota en el informe de la necesidad de realizar el estudio histopatológico de las lesiones no nodulares. Estas consideraciones aplican de igual manera para las lesiones papilares de categoría no maligna por las razones ya expuestas.

Manejo macroscópico de la pieza quirúrgica

Dado que la mayoría de estas lesiones se diagnostican en el contexto de lesiones no nodulares a través del estudio radiológico o ultrasonográfico, el estudio macroscópico de las mismas debe hacerse con la evaluación radiológica/ultrasonográfica (una u otra dependiendo del método de detección inicial) de la pieza quirúrgica. Para ello, la consulta peroperatoria debe realizarse con la intervención coordinada del patólogo y del médico radiólogo (manejo radioquirúrgico), con el único fin de constatar la presencia de la lesión o área detectada y biopsia previamente por imágenes, y bajo ningún concepto, el de realizar diagnóstico intraoperatorio (ver capítulo de lesiones mamarias palpables y no palpables, capítulo 4).

Dado que no hay indicación quirúrgica para la HLA y el CLIS Clásico por sí solas, no se recomienda el reporte de los márgenes ni el manejo peroperatorio para estas entidades¹³.

Estudio de inmunohistoquímica

En el escenario de la distinción inmunofenotípica de las lesiones intraepiteliales ductales son variados los marcadores que se han estudiado, sin embargo, hasta la actualidad ninguno ellos se ha validado realmente para su uso de rutina¹³. De tal manera, que el diagnóstico de estas lesiones sigue siendo principalmente morfológico.

Cicatriz radiada y lesión compleja esclerosante

El riesgo que representa la cicatriz radiada o la lesión compleja esclerosante es dependiente de su asociación con una lesión proliferativa con atipia ^{13,94-97}. La indicación de escisión de estas lesiones debe basarse en la correlación del tipo de muestra, tamaño de la lesión y la dificultad que plantee la PAG para establecer un diagnóstico definitivo.

Consideraciones generales: Cirugía y seguimiento de las lesiones epiteliales mamarias de potencial maligno incierto (“lesiones premalignas”)

En el manejo definitivo de estas lesiones debe tenerse en cuenta la importancia de la adecuada concordancia, entre los hallazgos clínico-imagenológicos y el resultado anatomopatológico de la PAG, además, se debe individualizar cada caso y considerar los factores inherentes al riesgo personal de cada paciente, así como las comorbilidades asociadas y su expectativa de vida.

Esta toma de decisión respecto a la conducta a seguir, es dependiente del engranaje de todos los eslabones diagnósticos: tipo de lesión, método por el cual se obtuvo la PAG (tamaño de la aguja, sistema BAC o BACV, resección completa o no de la imagen, colocación o no de marcaje metálico, etc). En caso de no existir concordancia, es necesario realizar una evaluación histopatológica adicional, ya sea con una nueva PAG o someter a la paciente a intervención quirúrgica diagnóstica para excluir definitivamente una lesión maligna o para establecer un plan de seguimiento, idealmente previa discusión y consenso con el equipo multidisciplinario conformado⁷².

En el seguimiento deben emplearse los métodos de imágenes por los cuales se detectó la lesión inicialmente, así como los complementarios pertinentes para cada caso (por ejemplo la resonancia magnética). El seguimiento debe ser clínico e imagenológico y debe extenderse, hasta por lo menos dos años luego de realizar la biopsia percutánea⁷². Si se decide observar o seguir a una paciente, en lugar de cirugía, es importante que ella se comprometa con el esquema de seguimiento planteado.

En la tabla 1. Hemos resumido las recomendaciones principales de los puntos discutidos en el desarrollo del capítulo para las lesiones epiteliales mamarias de potencial maligno incierto (“lesiones premalignas”), referentes a: reporte histopatológico, parámetros de diagnóstico morfológico, diagnóstico diferencial, diagnósticos por imágenes, sistema sugerido para toma de biopsia, tratamiento, conducta y seguimiento:

Tabla 1 • Resumen de las lesiones epiteliales mamarias de potencial maligno incierto ("lesiones premalignas")

	Reporte	Dx Morfológico	Diferencial	Imagen	Sistema Bx Sugerido	Tto y Conducta	Seguimiento
AEP	Atipia epitelial plana (NID 1A)	PMC con atipia leve a moderada sin complejidad arquitectural	- CCC, HCC - HDA (NID 1B) - CDIS de bajo grado (NID 1C)	- Micros principalmente - Hallazgo incidental	Si es Micros BACV	- Si Dx por BAC, con imagen B4 o discordancia en el Dx: Escisión - Si lesión removida completa por BACV: Marcaje y seguimiento. A menos que coexista con lesión con indicación de resección	Semestral unilateral por 2 años y luego anual, con mamografía digital y/o tomosíntesis + US complementario
HDA	Hiperplasia ductal atípica (NID 1B) - Reportar No. de focos y relación con micros	PMC con atipia leve, con complejidad arquitectural ≤ 2 mm ó ≤ 2 ductos separados	- CDIS de bajo grado (NID 1C)	- Micros principalmente - Hallazgo incidental	Si es Micros BACV	- Si Dx por BAC: Extirpación - Si Dx por BACV con imagen BI-RADS ⁴ remanente: Extirpación - Si lesión < 6 mm, completamente reseçada por la BACV, con ≤ 2 focos: Seguimiento	Semestral por 2 años y luego anual con mamografía digital con proyecciones focalizadas y ampliadas + US complementario
HLA	Hiperplasia lobulillar atípica (NIL 1)	PMC de pequeño tamaño con disminución de cohesividad, que distienden el lobulillo hasta 50%	- CLIS (NIL 1)	- Hallazgo incidental	Depende de la imagen que motive la Bx	No se recomienda resección a menos que esté asociada con otra lesión que si tenga indicación de extirpación	Semestral por 2 años y luego anual con mamografía digital y/o tomosíntesis + US complementario
CLIS	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (NIL 2)	Similar a HLA (NIL 1) con distensión del lobulillo $> 50\%$	- HLA (NIL 1) - CLIS (NIL 3)	- Hallazgo incidental	Depende de la imagen que motive la Bx	No se recomienda resección a menos que esté asociada con otra lesión que si tenga indicación de extirpación	Semestral por 2 años y luego anual con mamografía digital y/o tomosíntesis + US complementario

CLIS Pleomórfico, con necrosis, con células en anillo de sello	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> Pleomórfico, con necrosis, con células en anillo de sello (NIL 3)	PMC más grandes con disminución de cohesividad, núcleolo, mitosis atípica, presencia de necrosis central y/o células en anillo de sello	- CDIS	- Hallazgo incidental - Micros	Si es Micros BACV	Resección	Seguimiento semestral post operatorio
Lesión papilar con atipia	Papiloma intra- ductal / Lesión papilar asociada a HDA (NID 1B)	Lesión papilar con HDA \leq 3 mm	- Lesión papilar asociada a CDIS - Carcinoma papilar	- Nódulo de localización intraductal - No siempre se advierte image- nológicamente	BACV	Resección	Protocolo seguimiento post operatorio
	Lesión papilar con cambios sug- gestivos de atipia	Lesión papilar muy fragmentada con áreas monomórfi- cas que no pueden medirse por la fragmentación de la PAG	- Lesión papilar asociada a HDA o a CDIS - Carcinoma papilar	- Nódulo de localización intraductal - No siempre se advierte image- nológicamente	BACV	Resección	Protocolo seguimiento post operatorio

Dx: diagnóstico, Bx: biopsia, Micros: microcalcificaciones, PMC: Proliferación monomórfica de células, TTO: tratamiento, B4: BI-RADS®4, US: Ultrasonido.

Conclusión

El manejo de todas estas lesiones debe, idealmente, hacerse bajo el trabajo coordinado y engranado de un equipo multidisciplinario conformado. Las lesiones epiteliales proliferativas con atipia de la mama constituyen un apartado de alta complejidad de la patología mamaria que con frecuencia exigen de la experiencia, experticia y dedicación de los especialistas en el área de la mastología^{11,14}.

Referencias bibliográficas

1. Bostean G, Crespi C, McCarthy WJ. Associations among Family History of Cancer, Cancer Screening and Lifestyle Behaviors: A Population-based Study. *Cancer Causes Control*. 2013;24(8):1491-503.
2. Narod SA, Ford D, Devilee P, Barkardottir RB, Lynch HT, Smith SA et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. *Breast Cancer Linkage Consortium*. *Am J Hum Genet*. 1995;56(1):254-46.
3. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312(3):146-51.
4. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;71(4):1258-65.
5. Page DL, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. *Cancer*. 1990;66(6):1326-35.
6. Page DL, Dupont WD. Indicators of increased breast cancer risk in humans. *J Cell Biochem Suppl*. 1992;16G:175-82.
7. Krishnamurthy S, Sneige N. Molecular and biologic markers of premalignant lesions of human breast. *Adv Anat Pathol*. 2002;9(3):185-97.
8. Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol*. 2010;23(2):S1-7.
9. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM 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):1371-88.
10. Ropka ME, Keim J, Philbrick JT. Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):3090-95.
11. Allison KH, Rendi MH, Peacock S, Morgan T, Elmore JG, Weaver DL. Histological features associated with diagnostic agreement in atypical ductal hyperplasia of the breast: illustrative cases from the B-Path study. *Histopathology*. 2016;69(6):1028-46.
12. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010;57(2):171-92.
13. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver, editores. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. Lyon: IARC; 2012.
14. Masood S, Rosa M. Borderline breast lesions: diagnostic challenges and clinical implications. *Adv Anat Pathol*. 2011;18(3):190-98.
15. Wellings SR, Jensen HM. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer Inst*. 1973;50(5):1111-18.

16. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1975;55(2):231-73.
17. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
18. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869-74.
19. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics.* 2006;7:96.
20. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer.* 1990;65(3):518-29.
21. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Sur Pathol.* 1991;15(3):209-21.
22. Rakha EA, Ho BC, Naik V, Sen S, Hamilton LJ, Hodi Z, et al. Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia. *Histopathology.* 2011;58(4):626-32.
23. Ai L, Kim WJ, Kim TY, Fields CR, Massoll NA, Robertson KD, et al. Epigenetic silencing of the tumor suppressor cystatin M occurs during breast cancer progression. *Cancer Res.* 2006; 66(16): 7899-909.
24. Pasquali L, Bedeir A, Ringquist S, Styche A, Bhargava R, Trucco G. Quantification of CpG island methylation in progressive breast lesions from normal to invasive carcinoma. *Cancer Lett.* 2007;257(1):136-44.
25. Umbricht CB, Evron E, Gabrielson E, Ferguson A, Marks J, Sukumar S. Hypermethylation of 14-3-3 sigma (stratifin) is an early event in breast cancer. *Oncogene.* 2001;20(26):3348-53.
26. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol.* 2011;223(2):307-17.
27. Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch.* 2002;440(2):134-48.
28. Tavassoli FA, Devilee P. editores. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.* Lyon: IARC Press; 2003.
29. Tavassoli FA. Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2(3):116-17.
30. Page DL, Vander Zwaag R, Rogers LW, Williams LT, Walker WE, Hartmann WH. Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1978;61(4):1055-63.
31. Hutchinson WB, Thomas DB, Hamlin WB, Roth GJ, Peterson AV, Williams B. Risk of breast cancer in women with benign breast disease. *J Natl Cancer Inst.* 1980;65(1):13-20.
32. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD; UK National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol.* 2004;57(9):897-902.
33. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Lee AH, Reis-Filho JS, Ellis IO. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(3):417-26.

34. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Reis-Filho JS, Lee AH, Ellis IO. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(4):513-23.
35. Rageth CJ, O'Flynn EA, Comstock C, Kurtz C, Kubik R, Madjar H, et al. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(2):203-13.
36. Rubin E, Visscher DW, Alexander RW, Urist MM, Maddox WA. Proliferative disease and atypia in biopsies performed for nonpalpable lesions detected mammographically. *Cancer*. 1988; 61(10):2077-82.
37. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122(12):1053-55.
38. Beute BJ, Kalisher L, Hutter RV. Lobular carcinoma in situ of the breast: clinical, pathologic, and mammographic features. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157(2):257-65.
39. Frykberg ER. Lobular carcinoma in situ of the breast. *Breast J*. 1999;5(5):296-303.
40. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*. 1978;42(2):737-69.
41. Tavassoli FA, editor. *Pathology of the Breast*. 2nd ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1999.
42. Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, Santen RJ, Vierkant RA, Benetti LL, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(2):211-17.
43. Fahrbach K, Sledge I, Cella C, Linz H, Ross SD. A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274(2):63-73.
44. Villa A, Tagliafico A, Chiesa F, Chiaramondia M, Friedman D, Calabrese M. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy performed on suspicious clustered microcalcifications: could patients without residual microcalcifications be managed conservatively?. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(4):1012-18.
45. Acosta V, Pérez J, Acosta-Marín V, Contreras A, Ravelo R, Marín CE et al. Atypical Ductal Hyperplasia in Percutaneous Breast Biopsy: Surgery vs Follow-up [Poster]. *Eur J Cancer* 2012;48(1):S199.
46. Acosta-Marín V, Acosta-Freites V, Ramírez A, Perez-Fuentes J, Marín C, Contreras R et al. Utilidad del estudio del ganglio centinela en carcinoma ductal in situ diagnosticado mediante biopsia con sistema de corte por vacío. *Rev Senol Patol Mamar*. 2017;30:15-20.
47. Wiratkapun C, Keeratitragoon T, Lertsithichai P, Chanplakorn N. Upgrading rate of papillary breast lesions diagnosed by core-needle biopsy. *Diagn Interv Radiol*. 2013;19(5):371-76.
48. Caplain A, Drouet Y, Peyron M, Peix M, Faure C, Chassagne-Clément C et al. Management of patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia by vacuum-assisted core biopsy: a prospective assessment of the guidelines used at our institution. *Am J Surg*. 2014;208(2):260-67.
49. Badan GM, Roveda Júnior D, Piato S, Fleury Ede F, Campos MS, Pecci CA et al. Diagnostic underestimation of atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ at percutaneous core needle and vacuum-assisted biopsies of the breast in a Brazilian reference institution. *Radiol Bras*. 2016;49(1):6-11.

50. Silverstein MJ, Recht A, Lagios MD, Bleiweiss IJ, Blumencranz PW, Gizienski T et al. Special report: Consensus conference III. Image-detected breast cancer: state-of-the-art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009;209(4):504-20.
51. Feeley L, Quinn CM. Columnar cell lesions of the breast. *Histopathology.* 2008;52(1):11-19.
52. Fernández-Aguilar S, Simon P, Buxant F, Simonart T, Noël JC. Tubular carcinoma of the breast and associated intra-epithelial lesions: a comparative study with invasive low-grade ductal carcinomas. *Virchows Arch.* 2005;447(4):683-87.
53. Schmitt SJ, Collins LC. The biopsy interpretation of the breast. 2nd ed. Philadelphia: Wolters kluwer/Lippincott williams & Wilkins; 2012.
54. Pandey S, Kornstein MJ, Shank W, de Paredes ES. Columnar cell lesions of the breast: mammographic findings with histopathologic correlation. *Radiographics.* 2007;27(1):S79-89.
55. Gong G, DeVries S, Chew KL, Cha I, Ljung BM, Waldman FM. Genetic changes in paired atypical and usual ductal hyperplasia of the breast by comparative genomic hybridization. *Clin Cancer Res.* 2001;7(8):2410-14.
56. Larson PS, de las Morenas A, Cerda SR, Bennett SR, Cupples LA, Rosenberg CL. Quantitative analysis of allele imbalance supports atypical ductal hyperplasia lesions as direct breast cancer precursors. *J Pathol.* 2006;209(3):307-16.
57. Middleton LP, Perkins GH, Tucker SL, Sahin AA, Singletary SE. Expression of ERalpha and ER-beta in lobular carcinoma in situ. *Histopathology.* 2007;50(7):875-80.
58. Bur ME, Zimarowski MJ, Schnitt SJ, Baker S, Lew R. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 1992;69(5):1174-81.
59. Giri DD, Dundas SA, Nottingham JF, Underwood JC. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraduct carcinomas of the breast: an immunohistological study. *Histopathology.* 1989;15(6):575-84.
60. Khoury T, Karabakhtsian RG, Mattson D, Yan L, Syriac S, Habib F et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: clinicopathological review of 47 cases. *Histopathology.* 2014;64(7):981-93.
61. Dabbs DJ, Schnitt SJ, Geyer FC, Weigelt B, Baehner FL, Decker T et al. lobular neoplasia of the breast revisited with emphasis on the role of E-cadherin immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(7):e1-11.
62. Lu YJ, Osin P, Lakhani SR, Di Palma S, Gusterson BA, Shipley JM. Comparative genomic hybridization analysis of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia and potential roles for gains and losses of genetic material in breast neoplasia. *Cancer Res.* 1998; 58(20): 4721-27.
63. Mastracci TL, Shadeo A, Colby SM, Tuck AB, O'Malley FP, Bull SB et al. Genomic alterations in lobular neoplasia: a microarray comparative genomic hybridization signature for early neoplastic proliferation in the breast. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006;45(11):1007-17.
64. Rosen PP, editores. Rosen's breast pathology. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams Wilkins; 2008.
65. Brem RF, Lechner MC, Jackman RJ, Rapelyea JA, Evans WP, Philpotts LE, et al. Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinoma at surgical excision. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(3):637-41.
66. O'Malley FP. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Mod Pathol.* 2010;23(2):S14-25.

67. Middleton LP, Sneige N, Coyne R, Shen Y, Dong W, Dempsey P et al. Most lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia diagnosed on core needle biopsy can be managed clinically with radiologic follow-up in a multidisciplinary setting. *Cancer Med.* 2014;3(3): 492-99.
68. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, Nehhozina T, Akram M, Brogi E. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer.* 2013;119(5):1073-79.
69. Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, Calhoun KE, Allison KH. Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(3):914-21.
70. Shah-Khan MG, Geiger XJ, Reynolds C, Jakub JW, Deperi ER, Glazebrook KN. Long-term follow-up of lobular neoplasia (atypical lobular hyperplasia/lobular carcinoma in situ) diagnosed on core needle biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(10):3131-38.
71. Subhawong AP, Subhawong TK, Khouri N, Tsangaris T, Nassar H. Incidental minimal atypical lobular hyperplasia on core needle biopsy: correlation with findings on follow-up excision. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(6):822-28.
72. The American Society of Breast Surgeons. Consensus guideline on concordance assessment of image-guide breast biopsies and management of borderline or high-risk lesions. Approved november 2, 2016. Official consensus statements. https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/Concordance_and_High%20RiskLesions.pdf.
73. Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(4):227-38.
74. Flanagan MR, Rendi MH, Calhoun KE, Anderson BO, Javid SH. Pleomorphic Lobular Carcinoma In Situ: Radiologic-Pathologic Features and Clinical Management. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13): 4263-69.
75. Downs-Kelly E, Bell D, Perkins GH, Sneige N, Middleton LP. Clinical implications of margin involvement by pleomorphic lobular carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135(6): 737-43.
76. Ohuchi N, Abe R, Takahashi T, Tezuka F. Origin and extension of intraductal papillomas of the breast: a three-dimensional reconstruction study. *Breast Cancer Res Treat.* 1984;4(2):117-28.
77. Brookes MJ, Bourke AG. Radiological appearances of papillary breast lesions. *Clin Radiol.* 2008;63(11):1265-73.
78. Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Shane Pankratz V, Allers TM et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papillomas. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(6):665-72.
79. Wei S. Papillary Lesions of the Breast: An Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(7):628-43.
80. Di Cristofano C, Mrad K, Zavaglia K, Bertacca G, Aretini P, Cipollini G et al. Papillary lesions of the breast: a molecular progression?. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90(1):71-76.
81. Troxell ML, Levine J, Beadling C, Warrick A, Dunlap J, Presnell A et al. High prevalence of PIK3CA/ AKT pathway mutations in papillary neoplasms of the breast. *Mod Pathol.* 2010;23(1):27-37.
82. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer.* 1996;78(2):258-66.
83. MacGrogan G, Tavassoli FA. Central atypical papillomas of the breast: a clinicopathological study of 119 cases. *Virchows Arch.* 2003;443(5):609-17.

84. Agoumi M, Giambattista J, Hayes MM. Practical Considerations in Breast Papillary Lesions: A Review of the Literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(8):770-90.
85. Renshaw AA, Derhagopian RP, Tizol-Blanco DM, Gould EW. Papillomas and atypical papillomas in breast core needle biopsy specimens: risk of carcinoma in subsequent excision. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(2):217-21.
86. Agoff SN, Lawton TJ. Papillary lesions of the breast with and without atypical ductal hyperplasia: can we accurately predict benign behavior from core needle biopsy?. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(3):440-43.
87. Sohn V, Keylock J, Arthurs Z, Wilson A, Herbert G, Perry J, et al. Breast papillomas in the era of percutaneous needle biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(10):2979-84.
88. Sydnor MK, Wilson JD, Hijaz TA, Massey HD, Shaw de Paredes ES. Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. *Radiology.* 2007;242(1):58-62.
89. Chang JM, Han W, Moon WK, Cho N, Noh DY, Park IA et al. Papillary lesions initially diagnosed at ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy: rate of malignancy based on subsequent surgical excision. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2506-14.
90. Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as a diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). *Breast Cancer.* 2004;11(4):339-42.
91. Houssami N, Ciatto S, Ambrogetti D, Catarzi S, Riso G, Bonardi R et al. Florence-Sydney Breast Biopsy Study: sensitivity of ultrasound-guided versus freehand fine needle biopsy of palpable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89(1):55-59.
92. Manfrin E, Falsirollo F, Remo A, Reghellin D, Mariotto R, Dalfior D et al. Cancer size, histotype, and cellular grade may limit the success of fine-needle aspiration cytology for screen-detected breast carcinoma. *Cancer.* 2009;117(6):491-99.
93. Kooistra B, Wauters C, Strobbe L, Wobbles T. Preoperative cytological and histological diagnosis of breast lesions: A critical review. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(10):934-40.
94. Farshid G, Rush G. Assessment of 142 stellate lesions with imaging features suggestive of radial scar discovered during population-based screening for breast cancer. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(12):1626-31.
95. Fasih T, Jain M, Shrimankar J, Staunton M, Hubbard J, Griffith CD. All radial scars/complex sclerosing lesions seen on breast screening mammograms should be excised. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(10):1125-28.
96. Douglas-Jones AG, Denson JL, Cox AC, Harries IB, Stevens G. Radial scar lesions of the breast diagnosed by needle core biopsy: analysis of cases containing occult malignancy. *J Clin Pathol.* 2007;60(3):295-98.
97. Linda A, Zuiani C, Furlan A, Londero V, Girometti R, Machin P et al. Radial scars without atypia diagnosed at imaging-guided needle biopsy: how often is associated malignancy found at subsequent surgical excision, and do mammography and sonography predict which lesions are malignant? *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(4):1146-51.

4. Conducta diagnóstica ante lesiones mamarias: palpables y no palpables

Dr. Jorge A. Pérez-Fuentes (Coordinador); Dra. Carmen E. Marín M., Dr. Humberto López F., Dra. Lada Palacios, Dr. Miguel Bracho, Dra. Andreina Amaya, Dr. Julio Rivas

Resumen

El tamaño de cáncer de mama detectado va a ser más pequeño en la medida en que se cuente con programas de pesquisa. Los centros de mastología deben contar con las técnicas, equipos necesarios y especialistas preparados para la detección temprana y el tratamiento adecuado. Las pacientes con lesiones palpables o no palpables de la mama serán estudiadas por imágenes, posterior a la evaluación clínica, que permita la caracterización de la lesión y así definir la conducta a seguir. Las lesiones categorizadas como BI RADS 4 o 5 ameritan la toma de muestra con la realización de biopsia percutánea mediante la guía de alguna modalidad de imagen y cánulas de corte o corte y vacío con la adecuada evaluación histopatológica.

El marcaje de las lesiones no palpables y el manejo de la pieza quirúrgica por parte del equipo multidisciplinario se incorporarán a la práctica habitual, con el objetivo de reducir las lesiones residuales y mejorar los márgenes libres de tumor. En todo caso se hace indispensable la existencia de un equipo multidisciplinario que garantice el éxito en todas las etapas (detección, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación) en beneficio de la paciente con patología mamaria.

Palabras claves: *Biopsia percutánea, biopsia mamaria, biopsia de corte y vacío, biopsia de corte, biopsia minimamente invasiva, localización preoperatoria, localización con aguja, manejo de la pieza*

Introducción

Sabemos que el tamaño del cáncer de mama es menor para el momento de su detección en los países con eficientes programas de pesquisa^{1,2}. En Venezuela, no contamos con plan de detección temprana de cáncer de mama³ por lo que la mayoría de las lesiones detectadas en general son palpables y en estadios avanzados. Sin embargo, un grupo importante de pacientes tiene acceso a realizarse

mamografía como un plan de pesquisa voluntaria u oportunista^{4,5}, permitiendo el diagnóstico de lesiones no palpables solo detectadas con imágenes.

Los centros de mastología deben contar con las técnicas, los equipos necesarios y los especialistas preparados para la detección temprana, de tal forma que mediante programas de pesquisa en el país se encuentren lesiones cada vez más pequeñas y que estemos entrenados para ofrecer la posibilidad de diagnóstico tanto en lesiones palpables como no palpables de la mama mediante procedimientos percutáneos. Los centros en los que se hace mastología, sin excluir a los que hacen docencia y forman a los diferentes especialistas que intervienen en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la paciente con patología mamaria, deben programar la optimización progresiva hasta lograr lo ideal. No nos podemos conformar con hacer lo que esté a nuestro alcance.

Si bien todo el proceso, desde la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la paciente con cáncer de mama es importante, la detección temprana y el diagnóstico oportuno y certero tienen un papel fundamental. El hecho es que se pueda detectar una lesión que esté solo en la mama, que no haya dado metástasis y que a su vez, podamos precisar las características histológicas, de inmunohistoquímica, el tamaño de la lesión y todos los parámetros necesarios para así poder planificar el tratamiento adecuado.

Toda paciente con lesiones palpables o no, tienen que ser estudiada con imágenes de calidad tomando en cuenta la edad de la paciente y la características de la lesión y tendrán una categoría dentro de la clasificación *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI RADS®) del *American College of Radiology*⁶ a partir de la que se plantee la conducta a seguir. Cada hallazgo por imágenes tendrá los complementos necesarios para garantizar que se haga un estudio completo, no hay que ser mezquinos ante el hallazgo de lesiones que podrían necesitar compresiones focales con ampliación, proyecciones laterales o rotación, así como una evaluación por ultrasonido, estos nos puede dar datos para la caracterización o la evaluación del tamaño o extensión de la lesión, multifocalidad y multicentricidad. Siempre se tomará en cuenta la evaluación de las áreas de drenaje de la mama, la axila en sus diferentes niveles de Berg⁷ y las fosas supraclaviculares de ser necesario⁸.

Por ser la mama una glándula de fácil acceso y por la gran frecuencia de la patología mamaria benigna o maligna, ha sido objeto de mucha intromisión por parte de especialistas no entrenados o de especialidades no afines a la mama tanto en la evaluación clínica, imagenológica, histopatológica como en el tratamiento.

En este capítulo se describen los diferentes métodos de toma de muestra por vía percutánea con la utilización de imágenes como guía y la localización

de lesiones por imágenes (rayos X-eco- resonancia magnética) y el manejo de la pieza quirúrgica.

Se hace indispensable que los involucrados en las técnicas que comentaremos cumplan con el entrenamiento adecuado, conocimiento y manejo a cabalidad de las modalidades de imágenes, los instrumentos, el uso de los equipos, cantidad de procedimientos durante el entrenamiento, facilidad de trabajo en equipo, con la comunicación necesaria que permita el consenso en la técnica a utilizar, correlación con los resultados histológicos y la conducta posterior, por lo tanto cada miembro del equipo debe tener una tarea y objetivo a cumplir que permita el éxito en beneficio de la paciente. Por consiguiente, se hace una revisión de los siguientes aspectos:

1. Evaluación clínica del paciente.
2. Biopsias percutáneas.
3. Localización por imágenes y manejo de la pieza quirúrgica.

1. Evaluación clínica del paciente:

Las pacientes con lesión palpable o no palpable deben tener evaluación clínica inicial.

- 1.1. Motivo de consulta:** Evaluaremos el motivo de consulta que refiere la paciente. Es cada vez más frecuente la paciente que consulta por presentar una lesión vista solo en los métodos de imágenes. Aquella paciente que refiere palpar anomalía describirá la alteración en la enfermedad actual. En las pacientes en edad de pesquisa para cáncer de mama serán evaluadas con mamografía y con los complementos necesarios por imágenes en la búsqueda de lesiones clínicamente ocultas.
- 1.2. Enfermedad actual:** Es importante hacer énfasis en esta área del interrogatorio. Cualquier anomalía que refiera la paciente se describirá con detalle. Las pacientes que refieran tener una lesión palpable, se debe precisar el tiempo del hallazgo y su comportamiento, crecimiento, cualquier otro signos de relevancia para orientar el diagnóstico.
- 1.3. Antecedentes personales:** Interrogar a la paciente sobre datos de importancia como: menarquía, edad del primer embarazo a término, abortos, uso de terapia hormonal para fertilidad, uso de anticonceptivos hormonales, edad de la menopausia, uso de terapia de reemplazo hormonal, antecedentes quirúrgicos en mamas, útero y ovarios.
- 1.4. Antecedentes familiares:** Precisar la existencia de cáncer de mama u ovario en la familia, parentesco, edad del diagnóstico de la enfermedad, pruebas genéticas positivas con mutación para cáncer de mama.
- 1.5. Examen físico:** En una sala de examen bien iluminada, se procede a realizar una inspección cuidadosa buscando algún signo de alerta,

retracciones o cambios inflamatorios de la piel, bultos, umbilicación del complejo areola pezón, secreciones espontáneas.

Durante la palpación, con la paciente en decúbito dorsal, examinar toda la mama en búsqueda de lesiones palpables, evaluar si presenta salida de secreción por pezones, incluir las regiones axilares y supraclaviculares.

2. Biopsias percutáneas:

2.1. Definición: Las biopsias mamarias percutáneas guiadas con imágenes, son procedimientos que permiten tomar muestra histológica de lesiones mamarias palpables o no palpables mediante el uso de cánulas especiales con la ayuda de métodos de imágenes a través de la piel.

2.2. Indicaciones: Las biopsias percutáneas deben ser indicadas, en primera línea, a toda paciente con lesión mamaria y/o axilar palpable o no que amerite diagnóstico histológico. Por lo tanto, se sugerirán a pacientes con alteraciones categorizadas como BI RADS® 3 en las que por alguna razón haya que tener la comprobación histopatológica, las BI RADS® 4 a, b, c y las BI RADS 5®.

2.3. Ventajas: La biopsia percutánea guiada con imágenes es una alternativa rápida, menos invasiva, más económica y menos deformante que la biopsia quirúrgica en el diagnóstico de las lesiones mamarias⁹ además de evitar la cirugía en mujeres con patología benigna. Reduce el número de cirugías y permite la mejor planificación quirúrgica y médica en las mujeres con cáncer de mama^{10,11,12}.

2.4. Justificación: Con el resultado de los procedimientos percutáneos podremos seleccionar entre las pacientes con lesiones mamarias palpables o no palpables, a las que tengan lesiones con diagnóstico histológico de cáncer de mama u otras lesiones benignas o con atipias que ameriten tratamiento quirúrgico. Reduciendo así las cirugías diagnósticas innecesarias.

2.5. Antes de la biopsia: Previo al procedimiento percutáneo, el médico responsable de la biopsia se entrevistará con la paciente le explicará el procedimiento.

En caso de ser una paciente referida, planificará una consulta previa en la que revise los estudios, evalúe la calidad de los mismos. Sugerirá proyecciones adicionales, imágenes complementarias o repetirá estudios en caso de ser necesario. Confirmará la categoría BI RADS®. Precisaré el número de lesiones, unilaterales o bilaterales. Elegirá el o los métodos de biopsia: tipo de cánula e imagen guía (ultrasonido, estereotaxia o resonancia magnética).

El médico expide un consentimiento de informado que resume la indicación, el procedimiento, los riesgos y los beneficios de los procedimientos percutáneos que debe ser aceptado y firmado por el paciente de forma libre.

2.6. Punción con aguja fina: No debe considerarse un método de biopsia. Permite obtener material para estudio citológico y es un procedimiento de gran utilidad guiado por ultrasonido en el drenaje de quistes sintomáticos, colecciones o abscesos y en la evaluación citológica de nódulos linfáticos patológicos en pacientes con cáncer de mama.

2.7. Tipos de biopsia percutáneas: Se clasifican como:

2.7.1. Dependiendo del método de imagen que guía la toma de la muestra: en biopsia realizadas por ultrasonido, por rayos X, que es la biopsia estereotáxica (vertical u horizontal) o las guiadas por resonancia magnética. El método de imagen a elegir será por el que mejor se vea la lesión. En todos los casos biopsia percutáneas de mama se elegirá un método de imagen, en los casos de lesiones palpables de la mama se usará el ultrasonido como método guía.

2.7.2. Según la cánula de biopsia:

- a) Biopsia con cánulas de corte, que son las tipo Tru Cut® (ej. Temno®, Tru-core®, Pajunk®) descartables, siempre usando pistolas automáticas reusables o cánulas semiautomáticas descartables. Se recomienda el uso de cánulas de 14G y 12G, con una excursión en el disparo de 22mm. Con esta cánula se toma una muestra por cada introducción en el tejido mamario. La cantidad de la lesión obtenida será parcial. A mayor cantidad de muestras menor es el subdiagnóstico.
- b) Biopsias con cánulas de corte y vacío: en las que se introduce el componente del vacío para obtener muestras más grandes (ej. Suros- Atec®, Seno RX®, Mammotome®, Célero®). Diámetro de cánulas que van desde 7G a 12G. Con una sola introducción de la cánula en el tejido mamario se pueden tomar varias muestras con la rotación de la misma 360°. Generalmente son más costosas. Ofrecen la oportunidad de tomar la totalidad de la lesión imagenológica.

La biopsia estereotáxica con aguja de corte y vacío es lo ideal para la toma de microcalcificaciones con la posterior radiografía de las muestras (cilindros de tejido) y lesiones nodulares o distorsiones no vistas en ultrasonido.¹²

La guía ultrasonográfica es preferible para todas las lesiones visibles por este método con cánulas de corte o corte y vacío. Las cuales son útiles en la obtención de muestras en lesiones muy pequeñas por la posibilidad de removerlas en su totalidad.¹² En la medida en que ha aparecido en el mercado cánulas de corte y vacío de mayor diámetro se debe considerar su uso por ultrasonido en lesiones BI-RADS® 4 de mayor tamaño, con lo que se puede eliminar el hallazgo palpatorio¹³ en caso de existir y proporcionar

mayor porcentaje de la lesión imagenológica que permita reducir la subestimación, mejorar la concordancia y disminuir las necesidad de rebiopsias^{13,14}.

En pacientes estudiadas con resonancia magnética podría presentarse lesiones solo visualizadas con ese método, por lo que se ha diseñado sistemas compatibles que permiten tomar muestras con cánulas de corte y vacío.

2.8. Uso del clip: Inmediatamente posterior a la realización de la biopsia se debe colocar una marca metálica (clip) de titanio en el sitio donde se tomó la muestra. Generalmente es un procedimiento usado en los casos en los que la biopsia es realizada con cánulas de corte y vacío, por la mayor posibilidad de que la imagen sea removida. Hay centros que utilizan los clips también en las biopsias realizadas con cánulas de corte.¹⁵

La marca es colocada no importando el resultado histológico de la biopsia. En los casos en que la lesión es benigna la marca metálica sirve para el seguimiento del lecho de biopsia o para identificar a una lesión con diagnóstico histológico conocido. En los casos de lesión maligna nos ayudaría a orientar la localización por imágenes y el manejo de la pieza.

Si la lesión es categorizada como BIRADS®5 las marcas metálicas peritumoral o intratumoral servirían si es necesario tratamiento sistémico, neo adyuvante.

En la actualidad se recomienda colocar marca metálica en el ganglio donde se realizó un procedimiento percutáneo en pacientes con cáncer de mama previo a tratamiento sistémico primario.

2.9. Complicaciones: Si las biopsias son realizadas por médicos entrenados las complicaciones son pocas. Regularmente existe un sangrado que cede con la digitopresión. Hematomas o equimosis en su mayoría son autolimitados. La posibilidad de procesos infecciosos es baja. Es muy rara una complicación en la que se necesite intervención quirúrgica, bien por sangrado que no detenga con digitopresión¹³ o compromiso del tórax.^{15,16}

2.10. Criterios de calidad: En el control de calidad de las biopsias se tomará en cuenta quien las realiza: experiencia o entrenamiento, participación en reuniones multidisciplinarias (comité de mama), auditará los resultados para lo cual es indispensable que sea quien realiza la biopsia el que reciba los resultados de patología, establezca la concordancia y evalúe la posibilidad de subdiagnóstico.

El resultado histológico de las biopsias percutáneas debe ser clasificado en lesión benigna, lesión de riesgo o maligna.¹²

Se dice que un resultado de biopsia es concordante cuando los hallazgos histológicos ofrecen suficiente explicación de las características de la imagen. No existe concordancia en los casos en los que un resultado histopatológico benigno no explique los hallazgos por imágenes. Por ejemplo, una lesión categorizada como BI RADS®5

presenta resultado histológico benigno, lesiones con calcificaciones no identificadas por el patólogo o masas con resultado de tejido mamario normal. En caso de no concordancia se debe considerar realizar una nueva biopsia^{11,12}.

Se define como subdiagnóstico, cuando en el resultado histológico de una biopsia percutánea coexiste con otra lesión de mayor significación histológica determinada en una cirugía o en estudios de controles por imágenes. Se reduce el subdiagnóstico tomando en cuenta el tipo y tamaño de la lesión en imágenes, el tipo y grosor de cánula, el porcentaje de la muestra tomada. Para reducir el subdiagnóstico, se debe considerar cuando estamos ante un área extensa de microcalcificaciones, la toma de muestra de más de un "blanco".

2.11. Manejo de la muestra obtenida: La fijación del material debe ser inmediata en formol buffer¹⁷, por un tiempo no menor a 24 horas y no exceder las 48 horas. En caso de microcalcificaciones el material se envía por separado: los cilindros que contienen microcalcificaciones de los que no contienen microcalcificaciones.

2.12. Información al patólogo: La muestra enviada al laboratorio de anatomía patológica debe contar con los siguientes datos en una hoja de solicitud:

Médico: Nombre, apellido y teléfono.

Paciente: Nombre y apellido, cédula de identidad, edad, teléfono.

Muestra:

- Tipo de lesión (ej. microcalcificaciones, nódulo, asimetría, distorsión)
- Tamaño de la lesión.
- Porcentaje de la muestra tomada (de la imagen), representatividad para estudio histopatológico.
- Categoría de la imagen según el BI RADS®.
- Tipo de cánula (de corte o de corte y vacío) y grosor.

Una vez la muestra en el laboratorio se tomará en cuenta el manejo y preparación de los cilindros. Para el procesamiento del material, los cilindros se extraen cuidadosamente del envase, en ocasiones si la muestra está muy fragmentada, se cuela el resto del contenido en papel de filtro previamente humedecido en formol. Cuando se trata de microcalcificaciones, estos cilindros se procesarán e incluirán por separado para mejor evaluación de los mismos y así precisar su presencia.

Los cilindros se colocarán paralelos entre si y rectos en las casetas de procesamiento para lograr, en el momento de inclusión y corte, tener la totalidad del fragmento para su evaluación microscópica.

Se hacen cortes histológicos de 3 micras obteniendo un total de 4 a 6 niveles de cortes histológicos por cada bloque de parafina, de acuerdo al grosor de los cilindros de tejido. Con esta disposición se

garantiza el estudio completo de los cilindros dejando material para coloraciones especiales.

En caso de no evidenciar las calcificaciones, se hará una radiografía de los bloques de parafina y si éstas están presente se procederá a hacer más niveles de cortes.

Como criterio de calidad el patólogo deberá correlacionar los hallazgos histopatológicos con la información suministrada en la hoja de referencia del material de anatomía patológica, con el médico responsable de la toma de la muestra y en las reuniones anatómicas, para establecer su concordancia y confiabilidad y sobre esa base podrá aportar sugerencias en cuanto al manejo de la paciente en relación al diagnóstico.

Dependiendo el tipo de lesión (algunas lesiones complejas esclerosantes, lesiones papilares, microcalcificaciones, distorsiones) la extensión de la lesión y el tipo de aguja o cánula utilizada, hay diagnósticos que tienen limitación para ser concluyentes por estos métodos y en esos casos se debe sugerir el realizar el diagnóstico concluyente con el estudio histopatológico de la lesión en su totalidad.

La experiencia del médico patólogo en el manejo del material y de la patología mamaria es fundamental.

2.13. Informe de anatomía patológica: Se describe el material recibido según el tipo de biopsia, localización de la lesión: mama y/o axila, lado, cuadrante en caso de ser más de una lesión.

2.13.1. Si la lesión es maligna: el informe debe incluir todos los hallazgos de interés pronóstico:

- Tipo histológico.
- Grado histológico (túbulos, grado nuclear, mitosis).
- Embolismo tumoral vascular linfático (de existir).
- Porcentaje de lesión en la muestra.
- Presencia o no de microcalcificaciones (de ser el motivo de la biopsia).

Evaluación de la muestra para la realización de pruebas adicionales: el material de las biopsias percutáneas (tanto de corte como de corte y vacío) de ser tratadas y procesadas adecuadamente para coloraciones especiales, estudio de Inmunohistoquímica, ISH (hibridación in situ, por sus siglas en inglés) y para perfiles genéticos que permitan la planificación del tratamiento.¹⁸

El patólogo debe hacer la recomendación de si las coloraciones especiales se deban realizar en la muestra obtenida en la biopsia percutánea o en la pieza quirúrgica.

2.13.2. Si la lesión es benigna, el informe describirá el diagnóstico histopatológico con la descripción morfológica de la lesión.

3. Localización por imágenes y manejo de la pieza quirúrgica

Una vez revisada toda la información clínica e imagenológica solicitada a la paciente, el cirujano selecciona el tipo de cirugía. Describiremos los cuidados a seguir en caso de ser una cirugía parcial.

Es de gran preocupación el gran número de reintervenciones, lesiones residuales o de recidivas tempranas en pacientes operadas por cáncer de mama. Se estima que esto tiene relación con la diversidad en el abordaje quirúrgico. Entre las recomendaciones, durante una mastectomía parcial oncológica, se encuentra la localización por imágenes de la lesión y el manejo desde el punto de vista radiológico y patológico de la pieza.¹⁹

3.1. Indicaciones: El procedimiento de localización de lesiones mamarias por imágenes está indicado a manera de guía para el cirujano en aquellas lesiones no palpables solo vistas por algún método de imagen o en aquellas lesiones palpables en la que el equipo quirúrgico elija realizar un procedimiento de extracción quirúrgica de una lesión mamaria con mayor seguridad.

3.2. Objetivo: Garantizar la extracción de la lesión de la mama con márgenes libres de enfermedad. Se utiliza como un procedimiento quirúrgico terapéutico, en pacientes con lesión mamaria con diagnóstico histológico previo por medio de un procedimiento percutáneo o en caso de una imagen de sospecha en una paciente sin posibilidades de tener un diagnóstico percutáneo previo, lo que sería una cirugía diagnóstica.

Lo ideal es que sea un procedimiento quirúrgico terapéutico que sustituya a la cirugía con “planimetría” en la resección de lesiones no palpables. La mayoría de las imágenes mamarias de sospecha deben tener diagnóstico mediante un procedimiento percutáneo, menos frecuente por localización y nunca por planimetría.

Los procedimientos de localización de lesiones mamarias por imágenes, se basan en que con la guía de un método de imagen, con el que mejor se evalúe la lesión, se coloque una marca o arpón en el centro, adyacente (no más de 5mm) o varios arpones delimitando la lesión. Esta marca frecuentemente es un arpón tipo Kopans no retráctil. Luego, se extraen el arpón y la pieza con alteración en quirófano y posteriormente el patólogo y el radiólogo evalúan el fragmento de tejido desde el punto de vista macroscópico y por imágenes, respectivamente. El procedimiento se puede realizar en una sola lesión o en varias, unilateral o bilateral simultáneamente.

Es un método que se caracteriza por la intervención de un equipo multidisciplinario: radiólogo, cirujano y patólogo. Cada uno con conocimiento pleno del caso y funciones claras y con un protocolo que debe respetarse en su totalidad.

Debe considerarse la localización por imágenes y el manejo de la pieza como procedimientos inseparable, no se trata solamente de

colocar una marca y llevar a la paciente a un quirófano, sin que el tejido extirpado sea evaluado posteriormente por el radiólogo y por el patólogo. Muchas de las lesiones no palpables no son visibles macroscópicamente en la pieza.²⁰

3.3. El procedimiento se enfoca en dos grupos: 1) para lesiones no palpables y 2) para lesiones palpables.

3.3.1. Para lesiones no palpables:

3.3.1.1. Colocación del arpón: previa discusión del caso con el equipo quirúrgico se procede a colocar un arpón no retráctil. Lo más frecuente es el uso de un arpón que una vez colocado se ancla. Éste solo se puede extraer en quirófano. Este arpón se puede colocar bien sea por mamografía, por ultrasonido o por resonancia magnética. El acceso en la mama debe ser por el cuadrante que esté más cerca de la lesión. En los casos en los que sea posibles se debe marcar en la piel el trayecto del arpón para facilitar el trabajo de los cirujanos. Una vez localizada la alteración se discute el caso con el equipo quirúrgico comunicándole las características del material utilizado, distancia de la piel y el complejo areola-pezones y se proporcionan las imágenes del procedimiento: foto del ultrasonido y proyecciones mamográficas cráneo-caudal y laterales 90°. Aun siendo un procedimiento por ultrasonido se recomienda que se proporcionen proyecciones mamográficas.

3.3.1.2. Extirpación de la lesión en quirófano: El cirujano, con la paciente en la mesa quirúrgica y tomando en cuenta la información recabada hará una representación tridimensional de la localización de la lesión, lo que permitirá precisar el acceso, manteniendo una visión estética. La resección debe hacerse con la menor manipulación de la pieza en todo momento tener precaución de no alterar la localización del arpón

Acordar entre cirujanos y patólogos que la pieza resecada siempre sea orientada *in situ*, antes de extraerla de la mama, colocando referencias en por lo menos tres caras de la pieza, siempre iguales y estar reseñadas en la hoja de anatomía patológica y conocidas por el equipo de trabajo. Estas caras identifican los bordes quirúrgicos de resección. El cirujano no iniciará la síntesis hasta que no tenga la conformidad del procedimiento por parte del patólogo y/o radiólogo.

3.3.1.3. La pieza debe llegar intacta a las manos del patólogo. Esta pieza es llevada al departamento de imágenes

colocada en una simple película radiográfica de desecho o en un dispositivo especial disponible en el comercio y se va a realizar bien sea una radiografía o un ultrasonido dependiendo del caso. La imagen radiográfica debe ser realizada en dos proyecciones ortogonales de 90° sin necesidad de compresión¹². Con esta imagen se evalúa que la lesión, en su totalidad, se encuentre en la pieza y se precisa la distancia que existe entre la lesión y los del borde quirúrgico de resección que es el margen propiamente dicho.

3.3.1.4. Esta primera panorámica evaluará los márgenes periféricos, laterales. En caso de microcalcificaciones la pieza será seccionada de forma seriada (lonjas) las cuales serán colocadas acostadas en la película radiográfica manteniendo el mismo sentido, de tal manera que puedan evaluarse los márgenes que no pudieron ser vistos en la primera toma. Se utilizarán letras radiopacas u otras marcas para señalar fácilmente los márgenes. Posteriormente se colocarán agujas hipodérmicas para señalar las lesiones imagenológicas para facilitar la inclusión de la lesión por el patólogo y estudio microscópico posterior de imagen sin representación macroscópica.

En caso de márgenes cercanos a la lesión, es de utilidad marcar con tinta china aquellos bordes quirúrgicos de resección involucrado para poder precisar la distancia en milímetros del margen en el estudio microscópico.

La evaluación exhaustiva del material quirúrgico de esta manera nos va a permitir determinar la necesidad de la ampliación de algún margen. Si fuere necesario se procederá a pedir al cirujano la extracción de más tejido del margen cuestionado. El nuevo fragmento de tejido vendrá debidamente marcado de quirófano como el nuevo margen verdadero.

3.3.1.5. Tan pronto se corrobore que la lesión está incluida y que los márgenes son suficientes el patólogo avisa a quirófano que el procedimiento fue satisfactorio.

Tendrán un manejo similar a las lesiones no palpables, los casos con clips colocados en el lecho de una biopsia por remoción de la imagen sospechosa durante una biopsia con cánula de corte y vacío y aquellas lesiones que se hacen impalpables o invisibles posterior a quimioterapia u hormonoterapia primaria

y que previamente haya sido delimitado el lecho tumoral con marcas metálicas intratumorales o en la periferia del tumor antes de iniciar el tratamiento.

3.3.2. Si la lesión es palpable

Se deben cumplir todos los pasos desde la extirpación de la lesión en quirófano obviando la radiolocalización (punto 3.3.1.2). Es frecuente que se haga una marca en la piel sobre la lesión palpable con tinta indeleble, previa visualización por ultrasonido. Se hará la radiografía de la pieza si el patólogo lo considera. El resto del estudio de los márgenes es macroscópico.

Se incluirán en este grupo las lesiones que persisten palpables posterior al tratamiento de quimioterapia u hormono-terapia primaria.

Es de hacer notar que existen pacientes con lesiones que tienen un componente mixto de lesiones palpable con áreas no palpables (ej. Carcinoma ductal infiltrante con componente intraductal peritumoral extenso).

Es de gran utilidad para el patólogo, en caso de mastectomías radicales o totales, la realización de radiografía o ultrasonido de la pieza quirúrgica, para la evaluación de lesiones no palpables en la mama o la localización de linfáticos de pequeño tamaño en la axila.

La pieza quirúrgica debe ser entregada y evaluada por el radiólogo y el patólogo independientemente del método de la localización ¹².

3.4. Informe del patólogo: Debe incluir lo siguiente:

Material recibido según la intervención quirúrgica, localización de la lesión: mama y/o axila, lado, cuadrante en caso de ser más de una lesión. Destacar que se hizo el manejo radiológico y patológico de la pieza.

3.4.1. Estudio macroscópico: descripción de la pieza, forma, medidas, superficie, color, consistencia, superficie de corte. Se seleccionan las muestras para su inclusión y estudio histológico posterior.

3.4.2. Estudio microscópico:

- a.** En caso de una lesión benigna, incluir el diagnóstico histopatológico con la descripción morfológica de la lesión
- b.** En caso de una lesión maligna, incluir:
 - Tipo histológico.
 - Tamaño de la lesión
 - Grado histológico (túbulos, grado nuclear, mitosis).
 - Embolismo tumoral vascular linfático (de existir)
 - Presencia o no de microcalcificaciones.
 - Patología no tumoral asociada.
 - Reporte de márgenes quirúrgicos.

Referencias bibliográficas

1. Tabár L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T et al. Swedish Two-County Trial : Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011;260(3):658–63.
2. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg*. 1996;131:301–308.
3. Negrín LGC. Perfil epidemiológico y control del cáncer en Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2013;121(1):43–52.
4. Lui CY, Chan LK, Tam KF, Chan CM, Leung TY. Opportunistic breast cancer screening in Hong Kong ; a revisit of the Kwong Wah Hospital experience. *Hong Kong Med J*. 2007;13(2):106–13.
5. Kennedy LS, Bejarano SA, Onega TL, Stenquist DS, Chamberlin MD. Opportunistic Breast Cancer Education and Screening in Rural Honduras. *J Glob Oncol*. 2016;2:174-80.
6. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston VA; 2013.
7. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*. 1955;8(4):776–78.
8. Lee SC, Jain P a, Jethwa SC, Tripathy D, Yamashita MW. Radiologist's role in breast cancer staging: providing key information for clinicians. *Radiographics*. 2014;34(2):330–42.
9. Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *Am J Roentgenol*. 2000;174:1191–99.
10. Morrow M, Venta L, Stinson T, Bennett C. Prospective comparison of stereotactic core biopsy and surgical excision as diagnostic procedures for breast cancer patients. *Ann Surg*. 2001;233(4):537–41.
11. Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core breast biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(4):791–807.
12. Silverstein MJ, Recht A, Lagios MD, Bleiweiss IJ, Blumencranz PW, Gizienski T et al. Image-detected breast cancer: state-of-the-art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg*. 2009;209(4):504–20.
13. Perez-Fuentes JA, Longobardi IR, Acosta VF, Marin CE, Liberman L. Vacuum-assisted breast biopsy : preliminary experience in Venezuela. *Am J Roentgenol*. 2001;177:1459–63.
14. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(3):483–500.
15. Patterson SK. Image-guided percutaneous breast biopsies. *Imaging Med*. 2011;3(5):597–605.
16. Park H-L, Hong J. Vacuum-assisted breast biopsy for breast cancer. *Gland Surg*. 2014; 3(2): 120–27.
17. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784–95.
18. Giuliano A, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Major Changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar 14. doi: 10.3322/caac.21393. [Epub ahead of print]
19. Landercasper J, Attai D, Atisha D, Beitsch P, Bosserman L, Boughey J, et al. Toolbox to reduce lumpectomy reoperations and improve cosmetic outcome in breast cancer patients: The American Society of Breast Surgeons Consensus Conference. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10): 3174-83.
20. Dogan L, Gulcelik AM, Yuksel M, Uyar O, Reis E. Wire-guided localization biopsy to determine surgical margin status in patients with non-palpable suspicious breast lesions. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012;13(10):4989–92.

5. Evaluación axilar en el cáncer de mama

Dr. Juan Carlos Pozo Parilli (Coordinador), Dra. Carmen Silva, Dra. Josefina Rosales, Dra. Marjorie Chaparro, Dr. César Pacheco, Dr. Álvaro Gómez

Resumen

La evaluación de la axila en el paciente con cáncer de mama es indispensable para establecer el estadio de la enfermedad, el pronóstico y escoger la secuencia adecuada en el tratamiento multimodal del paciente. La combinación de la evaluación clínica con métodos de imágenes y biopsia ecoguiada, permiten establecer diagnóstico de metástasis axilares con alta sensibilidad y especificidad, sumados a estudios citológicos, histológicos e inmunohistoquímicos de los ganglios. La vigilancia de la axila y las áreas de drenaje linfático de la mama también son importantes en los casos que reciben neoadyuvancia, en el seguimiento a largo plazo de los pacientes y en el estudio de las recaídas locales. Siempre debe ser abordado por un equipo multidisciplinario

Introducción

El estado de los ganglios axilares es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama^{1,2,3}. La extensión de la enfermedad a la axila tiene un impacto en el riesgo de recurrencia y en la supervivencia global del paciente, lo que influye directamente en la decisión terapéutica de cirugía, terapia sistémica y radioterapia^{4,5}. Las vías de drenaje linfático de la mama incluyen a los ganglios axilares, la mamaria interna y los grupos supra e infra claviculares, sin embargo, la axila recibe el 85% del drenaje linfático de los cuatro cuadrantes de la mama, de allí la importancia de ser evaluada. La probabilidad de que un tumor de mama produzca metástasis ganglionar está relacionada con su comportamiento biológico y con los siguientes cambios histológicos: invasión linfovascular, tamaño del tumor y grado histológico^{6,7,8,9}.

Se han identificado tumores con bajo riesgo de metástasis axilar que tienen una incidencia menor al 5%, estos son: tamaño < 5mm, no invasión linfovascular, grado 1, lesiones con un solo foco de microinvasión, y las histologías favorables como carcinomas mucinosos y tubulares < 1cm^{10,11}.

La axila debe ser evaluada clínicamente en diferentes momentos durante el curso de la enfermedad en los pacientes con cáncer de mama: en la consulta inicial, para el momento del diagnóstico histológico guiando las biopsias por imágenes, en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante (NA) cuando esté indicado y durante el seguimiento periódico, vigilando las

posibles recaídas locorregionales. Los cambios en el estatus de los ganglios tendrán un poderoso impacto en las decisiones terapéuticas durante toda la evolución de la enfermedad. Este capítulo tiene como finalidad actualizar la importancia y de qué manera podemos evaluar la axila con el examen físico, imágenes y estudio anatomopatológico, para diagnosticar metástasis ganglionares de un carcinoma de mama.

Evaluación clínica

El examen físico de la axila debe incluir la presencia o no de adenopatías y describir sus características semiológicas tratando de definir si son de aspecto neoplásico, tomando en cuenta: tamaño, si es única o múltiple, si forman plastrón, unilaterales o bilaterales, movilidad, consistencia, sensibilidad y forma. Sin embargo, es un método poco sensible para definir su estatus; con frecuencia los ganglios metastásicos pueden no ser palpables, mientras que algunos inflamatorios suelen serlo. El valor predictivo positivo (VPP) de la palpación axilar varía entre el 61% a 84% mientras que el valor predictivo negativo (VPN) es menor y está entre el 50% a 60%^{12,13}. Es por esto que la evaluación clínica no es suficiente y para complementarla se utilizan los métodos de imágenes para caracterizar las adenopatías y establecer cuándo hay criterios de sospecha de malignidad y confirmarlo mediante biopsia.

En la consulta médica, el examen clínico es la primera aproximación para la evaluación de la axila y las otras áreas de drenaje linfático de la mama; sin embargo, es bastante impreciso y puede variar de observador a observador, siendo reportado en la literatura una tasa promedio de error del 41% y con 53% de falsos positivos (FP)^{12,14}. Estas diferencias en el hallazgo clínico pueden verse afectadas por la experiencia del examinador y son más difíciles aún en pacientes obesas y en aquellas en las que ha sido modificada la anatomía por cirugías previas o por tratamiento radiante. La información derivada del examen físico será parte de la clasificación clínica de TNM para cada caso.

El uso de métodos de imágenes, específicamente el ultrasonido (US) mamario es de gran utilidad, rápido y de bajo costo, su uso fue descrito con este fin desde hace más de 25 años^{15,16}. La especificidad para detectar ganglios metastásicos tiene una gran variabilidad entre 70% a 96%^{17,18,19,20} y su sensibilidad varía del 50% a 73%. Esta sensibilidad es mejorada de manera significativa cuando se añade la citología de los ganglios a través de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) llegando a ser cerca del 100%^{21,22}. Por tal motivo recomendamos en la evaluación diagnóstica de todos los pacientes con cáncer de mama el US axilar y la PAAF o biopsia con aguja gruesa (BAG) para decidir la conducta terapéutica. La valoración de la axila requiere además del examen físico y estudios de imágenes, la comprobación histológica del ganglio con características de malignidad, utilizando procedimientos percutáneos dirigidos por ultrasonido. De esta manera el trabajo de equipo multidisciplinario permitirá clasificar la

enfermedad de manera objetiva y segura para ofrecer a la paciente el tratamiento adecuado. El progresivo avance en los métodos de diagnóstico por imágenes y la sensibilización de la población femenina en este tema, ha generado un incremento en los casos diagnosticados precozmente de cáncer de mama.

Estudios por imágenes

Mamografía digital

La evaluación de la región axilar a través de la mamografía resulta limitada a la valoración del nivel I ganglionar y pueden identificarse como ganglios linfáticos (GL) patológicos cuando son densos, redondeados o espiculares y con pérdida del hilio graso.

Ultrasonido mamario

El US mamario es el método primario de diagnóstico por imagen y de elección para la evaluación de los ganglios axilares. Es moderadamente sensible y de alta especificidad, cuando se consideran los criterios morfológicos tiene sensibilidad que oscila entre el 26,4% y el 79,5% y especificidad entre 88,4% a 98,1%; siendo el tamaño un criterio de poco valor predictivo de metástasis²³. La evaluación morfológica de los ganglios linfáticos de la axila, de una manera práctica, comprende dos niveles de valoración:

1. Simplemente decidir si el GL es morfológicamente normal o anormal.
2. Si es morfológicamente anormal, determinar si es reactivo (inflamatorio) o de origen neoplásico.

Los ganglios linfáticos morfológicamente normales presentan al ultrasonido cuatro zonas bien diferenciadas que deben ser evaluadas y definidas²⁴:

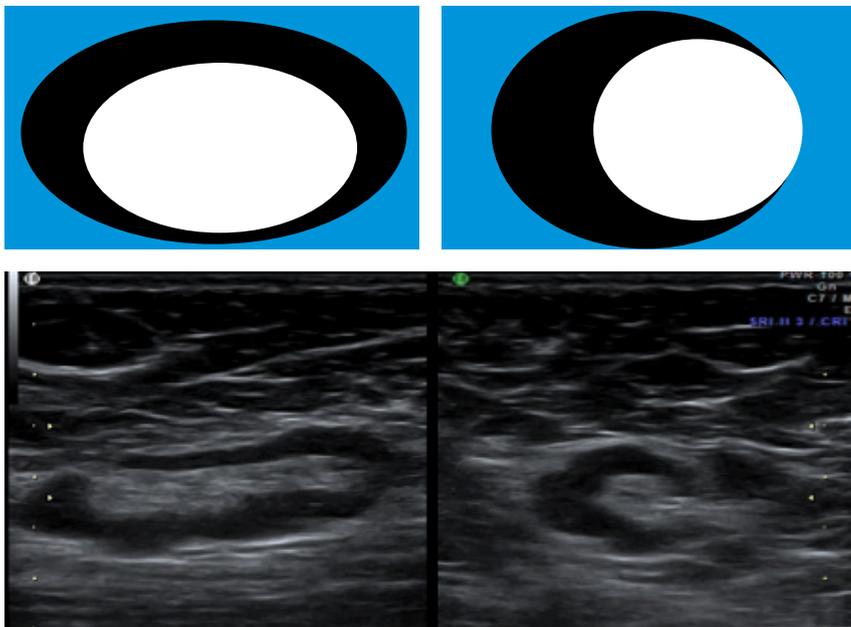
- a. **Cápsula:** Banda hiperecogénica delgada que delimita y rodea al GL
- b. **Corteza:** Aspecto hipoeecogénica, constituido por tejido linfático y foliculos linfoides.
- c. **Médula:** Contiene senos y cordones medulares, dicha interface es hiperecogénica.
- d. **Hilio:** Lugar donde ingresa la arteria al GL y donde sale la vena y vaso linfático eferente. La ecogenicidad del hilio es variable y depende de la infiltración grasa.

Características ecográficas de un ganglio benigno

Morfología oval, márgenes bien definidos, la corteza es hipoeicoica, uniformemente delgada con espesor de 3 mm o menos. Los GL con estas características presentan muy alto valor predictivo negativo (96%) para excluir metástasis²⁵. El hilio es hiperecogénico y su flujo arterial puede demostrarse con imagen Doppler color (Figura 1).

Figura 1

Ganglio linfático normal

**Características ecográficas de un ganglio maligno**

Nódulo redondeado hipoecoico, completo o parcial reemplazo del ganglio por masa irregular o bien definida que cambia su morfología; esto tiene una alta especificidad para carcinoma metastásico, así como el borramiento completo o parcial del hilio graso. La cortical puede estar engrosada en forma difusa con espesor mayor a 3mm, sin embargo es más específico su engrosamiento focal o excéntrico. Otras características que se pueden observar son la presencia de flujo vascular transcapsular al Doppler a color, sin conexión con el hilio y microcalcificaciones en el GL que deben correlacionarse con microcalcificaciones en el tumor primario. (Figuras 2,3,4,5,6)

Resulta indispensable la confirmación de metástasis en GL sospechosos antes del abordaje quirúrgico en toda paciente con carcinoma de mama invasivo. Esto se realiza a través de procedimientos percutáneos guiados por ultrasonido a través de PAAF o BAG. Ambas formas de muestreo tienen alto valor predictivo positivo (citología o histología). La disminución de la sensibilidad de las pruebas proviene de la limitación inherente a la cantidad de muestra obtenida y esto resulta más evidente en la PAAF. Los resultados obtenidos en la PAAF de axila han sido variables, con sensibilidad entre 25% a 87,2%²⁶. Una de sus limitaciones es la dependencia de la experiencia del

Figura 2

Ganglio con engrosamiento cortical excéntrico

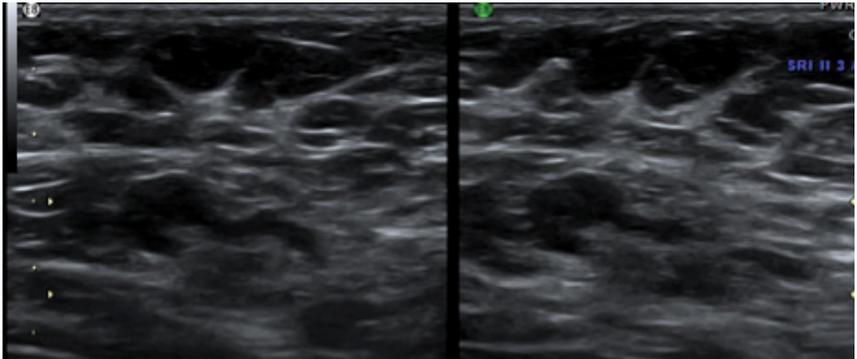
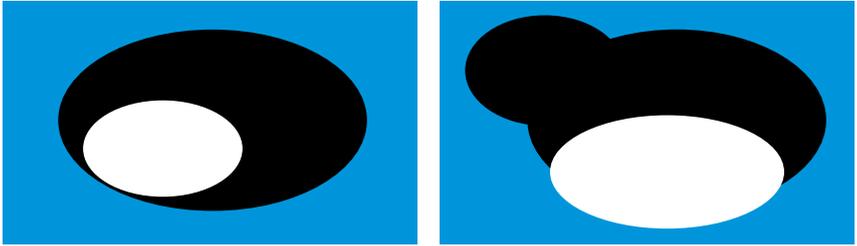


Figura 3

Compresión intrínseca del mediastino

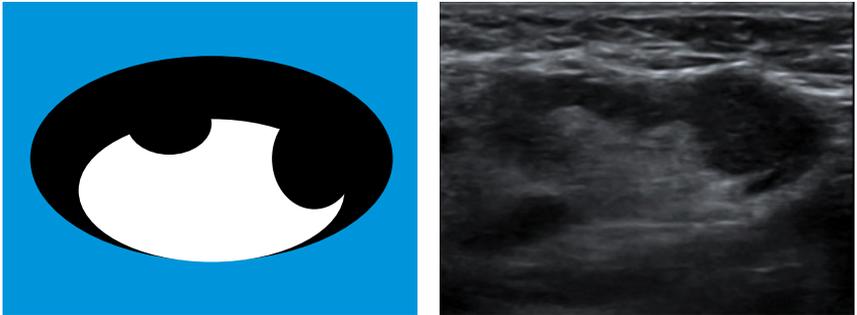
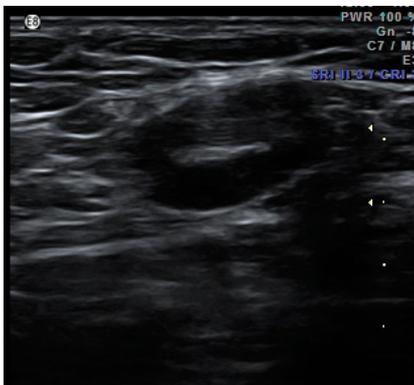
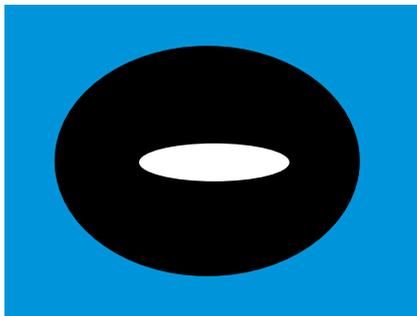
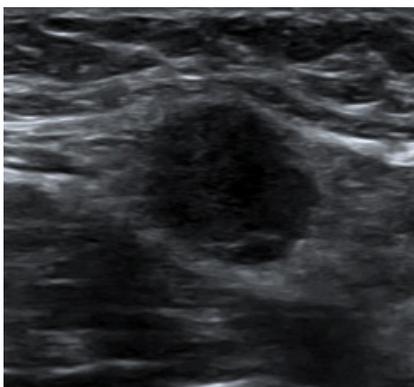
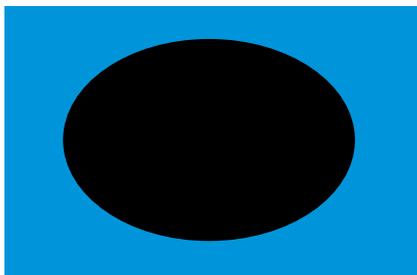


Figura 4

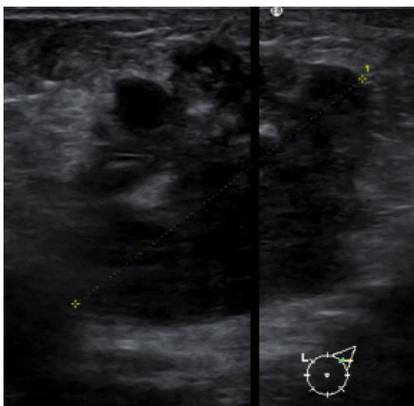
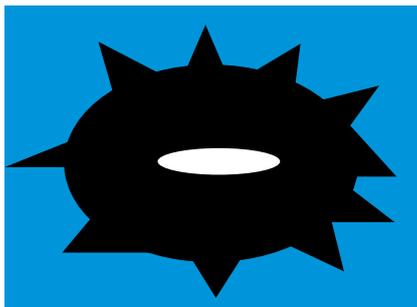
Ganglio con engrosamiento cortical con disminución del mediastino

**Figura 5**

Ganglio con obliteración del mediastino

**Figura 6**

Ganglio con ruptura de la cápsula



operador, requiere de la colaboración y experiencia del citopatólogo para disminuir los falsos negativos. La BAG ha demostrado en muchos estudios tener mayor sensibilidad que la PAAF con valores entre 90% a 94%

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) post neoadyuvancia tiene todavía falsos positivos >10% lo cual es muy alto. Una opción para aumentar la sensibilidad del método es usar el US axilar para marcar con un clip en el momento de la biopsia ecoguiada el ganglio axilar de aspecto metastásico, esto permitirá en post neoadyuvancia identificar y estudiar histológicamente el mismo ganglio cuando se realice la BSGC, disminuyendo los falsos negativos al 6% y evitando disecciones axilares innecesarias²⁷⁻²⁹.

Resonancia magnética

La axila es normalmente incluida en la evaluación de la mama a través de resonancia magnética (RM), sin embargo su visualización puede ser limitada. Al igual que en la ecografía debe analizarse la morfología, esperando encontrar en ganglios normales: forma reniforme, contornos bien definidos, presencia del hilio graso y espesor no mayor de 3 mm de la cortical. Los considerados de sospecha son aquellos con contorno irregular, espicular y con pérdida del hilio graso. En las secuencias potenciadas en T1 sin supresión grasa se visualiza el hilio graso y la corteza se muestra hipointensa. En la secuencias T2 la corteza se muestra hiperintensa o de intensidad de señal intermedia. Posterior a la administración de contraste, en las secuencias dinámicas el realce es rápido y homogéneo, pudiendo presentar curvas cinéticas tipo III a nivel de la cortical en los GL normales. La RM presenta una ventaja sobre la ecografía ya que permite la evaluación global de los tres niveles de la axila, visión espacial en 3D y comparar con los ganglios contralaterales en la misma imagen³⁰.

Tomografía computarizada (TC)

Este método diagnóstico no es utilizado de rutina para la evaluación de la axila en pacientes con estadios precoces T1 y T2, además el VPN es muy bajo y su costo es muy elevado; sin embargo, en un trabajo realizado por Uematsu y colaboradores³⁰ investigando la utilidad de la TC, encontraron que los GL de morfología redondeada presentaron una especificidad del 97% para malignidad y los nódulos con irregularidad en el contorno y engrosamiento excéntrico de la corteza fueron identificados como malignos ($p < 0,0001$). Esta información pudiera ser de utilidad en pacientes con estadios avanzados en los que la TC es usada como estudio de extensión para detectar enfermedad a distancia.

Evaluación de la axila por técnicas de medicina nuclear

La introducción de otras modalidades diagnósticas en el cáncer de mama como la tomografía por emisión de positrones (PET) puede ofrecer una información anatómica, funcional y metabólica distinta desde un nivel macroscópico hasta un nivel molecular^{31,32}.

Utilizando PET/CT-FDG¹⁸, varios autores han presentado altas tasas de sensibilidad y especificidad en la evaluación de los ganglios linfáticos axilares^{33,34}, sin embargo, esto parece ser insuficiente para reemplazar las técnicas ya aceptadas para la evaluación de la axila. Algunas metástasis pueden ser microscópicas y la limitada resolución espacial de los equipos de PET/CT es una razón para la tasa obtenida de falsos negativos³⁵.

En el PET los estudios hacen un análisis de costo-efectividad que demuestran una baja sensibilidad pero alta especificidad en el diagnóstico de metástasis axilares. La sensibilidad para su detección oscila entre 25% a 84% en múltiples estudios y no es recomendado para estadificar la axila³². Cuando los estudios de imágenes como PET, RM y TC reportan ganglios patológicos al momento del diagnóstico, pareciera tener un valor predictivo ya que estos tienen una mayor probabilidad de resultar metastásicos durante la disección ganglionar post neoadyuvancia ($p < 0,001$). Esto ocurre con mayor frecuencia en carcinomas no ductales ($p < 0,003$) y en tumores receptores de estrógeno positivos. ($p < 0,001$)^{32,35}.

Zhang y colaboradores³⁴ estudiaron la precisión diagnóstica de PET/CT-FDG¹⁸ en la detección de cáncer de mama invasivo primario, incluyendo el carcinoma ductal, el lobulillar, las metástasis de los ganglios linfáticos axilares, de la cadena mamaria interna y supraclaviculares. 174 mujeres con cáncer de mama invasivo operable y ganglios linfáticos clínicamente negativos se sometieron a PET/CT-FDG¹⁸ se analizaron retrospectivamente y posteriormente se compararon con la histopatología obtenida de los ganglios linfáticos axilares disecados. El rendimiento diagnóstico del PET/CT-FDG¹⁸ se correlacionó significativamente con el grado del tumor primario ($p = 0,003$) y el tamaño ($p = 0,0007$). Sin embargo, la sensibilidad, especificidad, precisión global, VPP y VPN en la estadificación de la disección de los ganglios linfáticos axilares fueron 46,3%, 91,1%, 79,8%, 63,3% y 83,6%, respectivamente, con una tasa de falsos negativos del 54% debido principalmente a micrometástasis. Los investigadores concluyeron que el PET/CT-FDG¹⁸ fue útil en la detección del cáncer de mama primario y metástasis a distancia, pero tuvo un valor limitado en la evaluación de los ganglios linfáticos axilares, mamaris internos y supraclaviculares.

El PET/CT-FDG¹⁸ puede identificar pacientes con metástasis en la mamaria interna (MI), estas ocurren por lo general coincidiendo con metástasis axilares, el 4% tienen compromiso solo de la cadena MI y se ve en tumores de cuadrantes internos^{36,37}.

Más recientemente, Riegger y colaboradores³⁷ evaluaron el PET/CT-FDG¹⁸ en comparación con el US como el estándar de referencia de las técnicas de imagen no invasiva en la detección y precisión de las metástasis de los ganglios linfáticos axilares. Ellos determinaron que aunque el PET/CT-FDG¹⁸ parece ser

más preciso que el US, no es tan sensible como este en la detección de metástasis y por lo tanto no se recomienda como sustituto. El US sigue superándolo por su bajo costo, versatilidad, disponibilidad en todos los centros y mayor sensibilidad diagnóstica

Se han diseñado sistemas dedicados a la mama para la formación de imágenes con positrones, también conocido como mamografía de emisión de positrones (PEM por sus siglas en inglés). Los principales beneficios de la PEM incluyen mayor resolución espacial, menor tiempo de formación de las imágenes y la posibilidad de reducir la dosis de exposición en comparación con los sistemas de PET/CT de cuerpo entero³⁸. Estos equipos dedicados a la mama y sus indicaciones se encuentran todavía en ensayos de investigación pero abrirá un futuro alentador para la utilidad del PEM en la imagenología en el manejo del cáncer de mama³⁹.

Evaluación anatomopatológica de los ganglios axilares

El diagnóstico anatomopatológico de la axila tiene como objetivo fundamental permitir clasificar la enfermedad por estadio, ya que la presencia de metástasis ganglionares es uno de los factores pronósticos más poderosos para predecir la evolución de la enfermedad, determinar la indicación de tratamiento sistémico adyuvante, la conducta quirúrgica, radioterapia y posteriormente evaluar respuesta al tratamiento. Este diagnóstico se basa en un triple enfoque: clínico, de imagen y morfológico^{21,40,41,42}.

El estudio anatomopatológico comprende: el estudio citológico, en su mayor parte mediante la PAAF y el estudio histopatológico usando BAG⁴¹⁻⁴³. Ante la posibilidad de que tras el tratamiento neoadyuvante, la biopsia obtenida por punción sea la única muestra del tumor disponible, resulta necesario su gestión racional y la obtención de material abundante para realizar los estudios de inmunohistoquímica, perfiles genéticos y otros marcadores biológicos^{20,27,44}.

El uso de la biopsia ha aumentado sobre todo en lesiones no palpables facilitado por el control radiológico (ecografía, mamografía y resonancia magnética) y por el tipo de muestra obtenida, que permitirá realizar todas las técnicas requeridas para un correcto manejo prequirúrgico, que incluye la inmunohistoquímica en aquella enfermedad ganglionar que no se aprecia en la coloración de hematoxilina y eosina (H-E), y en casos con diagnóstico de tumor con histología indeterminada^{45,46}.

El estudio citológico de la patología ganglionar con sospecha clínica e imagenológica de malignidad constituye un método rápido, sencillo y poco invasivo, con un alto valor predictivo, que forma parte de la mayoría de protocolos de trabajo de las unidades de mama⁴¹. Su rendimiento se ve incrementado si los patólogos especializados en citopatología tienen un buen conocimien-

to de la patología ganglionar, esto reducirá el número de diagnósticos **falsos positivos** (como puede suceder en artefacto de fijación/tinción, atipia secundaria a inflamación y radioterapia, lesiones fibrosas o esclerosantes y patologías propias de la región axilar) y **falsos negativos** (en el caso de muestras hipoce-lulares, neoplasias linfoides de bajo grado o neoplasia lobulillar de mama) ^{41,47,48}.

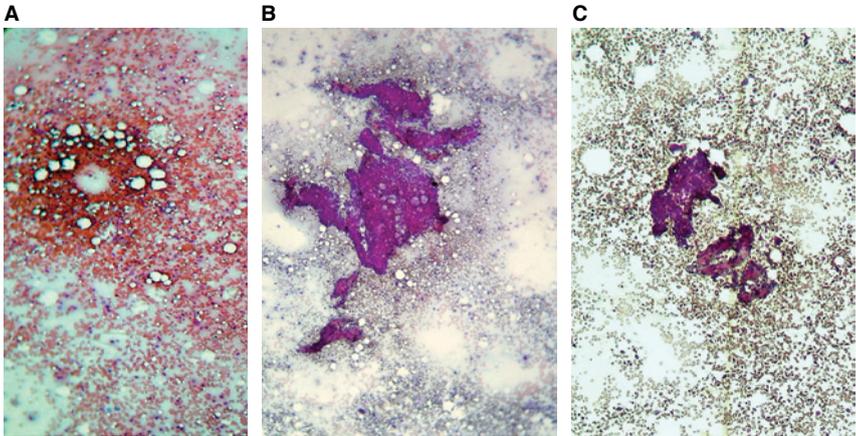
Es importante establecer categorías diagnósticas citohistológicas de las muestras obtenidas, con criterios estrictos para poder encuadrarlas en la que corresponda. Esto permitirá valorar con mayor precisión la eficacia de las técnicas diagnósticas y ofrecer resultados coherentes. La mayoría de los países europeos utilizan un sistema de categorías para denominar el tipo de muestra obtenida por PAAF^{47,48}, de la siguiente manera:

- **Inadecuada:** Muestra escasa, acelular o con artefactos. El término inadecuado tiene un gran componente subjetivo y depende de la experiencia del patólogo. Se considera escasa cuando hay menos de cinco grupos de células. En las muestras con artefactos se observa el contenido estirado por excesiva presión en la extensión, muestra seca por retraso en la fijación o por secarse muy despacio, extendidos gruesos con mucho material amontonado, superpuesto o con mucha sangre.
- **Benigna:** Muestra adecuada sin evidencia de malignidad.
- **Atipia probablemente benigna:** Muestra benigna pero con ciertas características no comúnmente vistas en un aspirado de ganglio benigno, puede presentar: pleomorfismo celular y nuclear, cohesión celular, cambios reactivos. Se admite que un 20% de los casos así diagnosticados sean malignos.
- **Sospechosa de lesión maligna:** Material muy sugestivo pero no diagnóstico de malignidad, por tres razones:
 - Muestra escasa o con artefactos.
 - Muestra con algunos criterios de malignidad pero sin células claramente malignas.
 - Muestra con la mayor parte del material con criterios de benignidad y sólo alguna célula maligna. Se admite que el 80% de los casos así diagnosticados sean malignos.
- **Maligna:** Muestra adecuada y con células con criterios característicos de carcinoma metastásico u otras lesiones malignas indeterminadas (**Microfotografía 1**).

El estudio citológico inicial se realiza sobre todo para establecer el estatus ganglionar pre quirúrgico para la indicación de la técnica de la BSGC ⁴⁵.

Estudio de la biopsia con aguja gruesa

La obtención de material histológico con aguja se puede realizar en la consulta, en lesiones palpables o no palpables, bajo control ecográfico. Como desventaja frente a la citología, esta técnica resulta más costosa en tiempo y dinero. Entre

Microfotografía 1

A) PAAF de ganglio linfático. Negativo Coloración H&E 200x. **B)** PAAF de ganglio linfático. Positivo para malignidad. Carcinoma ductal metastásico. Coloración H&E 400x. **C)** PAAF de ganglio linfático. Positivo para malignidad. Carcinoma ductal metastásico. Coloración H&E 200x.

las ventajas frente a la citología, hay que destacar que permite distinguir entre lesiones primarias o patología ganglionar y lesiones metastásicas, además permite realizar estudios de inmunohistoquímica que definirán el perfil del tumor²⁷. La interpretación de las biopsias requiere una correlación con los hallazgos clínicos y radiológicos que debe reflejarse en la hoja de solicitud de biopsia. Esta debe contener los detalles de la paciente como: edad, datos clínicos, hallazgos radiológicos, grado de sospecha radiológica de lesión en mama (BIRADS), localización de la lesión, tamaño, única o múltiple, lesiones bilaterales, presencia de ganglios palpables en otra localización o detectados por tomografía⁴⁵.

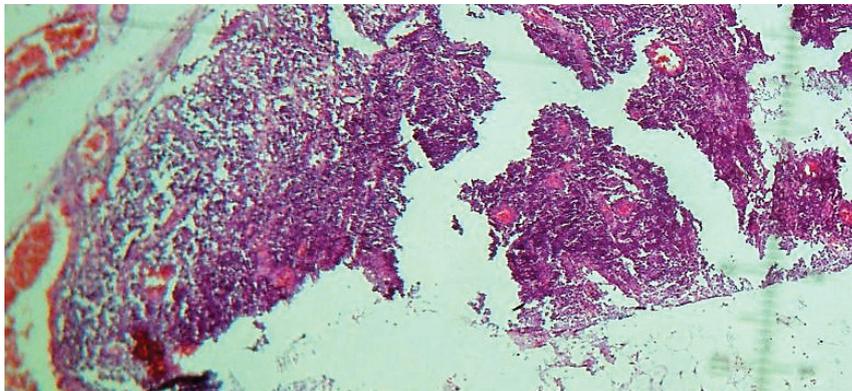
Los protocolos de fijación deben ajustarse en cada laboratorio, aunque se propone la inclusión inmediata para evitar la isquemia fría que altera la expresión inmunohistoquímica. Se aconseja un máximo de 4 cilindros por cassette. También se han establecido los mínimos de fijación en 6 horas y el máximo hasta 72 horas (ASCO/CAP). En las muestras solidas se recomienda realizar tres cortes seriados, para facilitar la observación y nuevos cortes cuando sea necesario⁴⁹.

El objetivo de la biopsia es completar la triple estimación diagnóstica (clínica + imagenológica + histológica) y su finalidad es proporcionar un diagnóstico definitivo que se consigue en aproximadamente el 90% de los casos. Los diagnósticos se clasifican en 5 categorías que se pueden correlacionar con la clasificación radiológica y cuyo objetivo es orientar la actitud terapéutica⁴⁸⁻⁵¹:

- a. **Tejido normal:** Indica que se observan los elementos normales de la axila, glándulas sudoríparas, estroma y tejido adiposo.

- b. **Lesión benigna:** Incluye hiperplasia del tejido linfoide, enfermedades inflamatorias como granulomas, tejido adiposo maduro, lipomas, tejido mamario axilar, entre otros (**Microfotografía 2**).
- c. **Lesión con sospecha de malignidad:** Esta categoría es sugestiva de ser maligna pero no puede confirmarse, por escasez del material o por problemas de fijación o artefacto. Si se observan grupos de células atípicas, sin relación con los cilindros inmersos en material hemorrágico o si la cantidad de tumor es tan escasa que impide el estudio inmunohistoquímica. Se aconseja repetir procedimiento o seguir conducta según criterio clínico.
- d. **Lesión maligna:** Define los casos que son claramente atípicos en la biopsia. Se debe categorizar en enfermedad metastásica cuando sea posible y existan hallazgos histológicos concluyentes de tumor primario en mama. (**Microfotografía 3**).
- e. **Lesión indeterminada:** Cuando se demuestra o sospecha lesión maligna no carcinoma (como linfoma, sarcomas) y carcinomas de primario no mamario, en estos últimos casos se recomienda estudio complementario de inmunohistoquímica.

Microfotografía 2



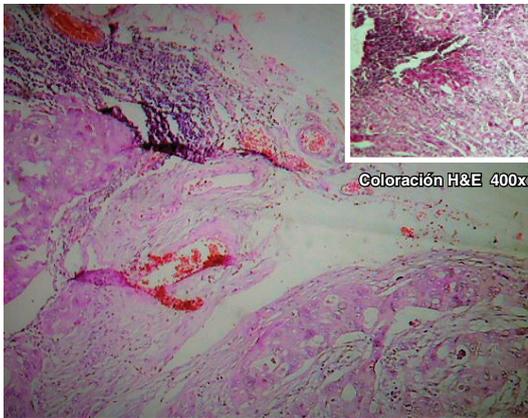
Biopsia de ganglio linfático. Hiperplasia folicular reactiva. Coloración H&E 400x.

La biopsia post neoadyuvancia

El estudio histopatológico de los ganglios linfáticos durante el tratamiento o posterior a tratamiento de quimioterapia se sugiere reportar según parámetro de Miller y Payne^{52,53,54}

- a. Sin evidencia de metástasis y sin cambios por tratamiento,
- b. Sin evidencia de metástasis, pero cambios evidentes secundarios al tratamiento.
- c. Metástasis presentes pero cambios evidentes por el tratamiento.
- d. Metástasis presentes, sin cambios evidentes por el tratamiento.

Microfotografía 3



*Biopsia de ganglio linfático.
Carcinoma ductal metastásico.
Coloración H&E 200x.*

Los resultados falsos positivos tanto en PAAF como en BAG se deben fundamentalmente a presencia de micrometástasis, que en algunos casos no son alcanzadas por la aguja. En los ganglios con resultado positivo para células neoplásicas en la PAAF o resultado maligno en la BAG, la paciente será sometida directamente a la linfadenectomía axilar, mientras que en el caso de muestra insuficiente o negativo, se realizará la BSGC durante el acto quirúrgico o bien previo al inicio de la neoadyuvancia, pues cabe la posibilidad de no detección de micrometástasis.

La técnicas de imágenes (US y RM) utilizadas para guiar la PAAF multidireccional o la BAG, son muy útiles para determinar la afectación metastásica ganglionar en pacientes con cáncer de mama, con los mismos resultados en especificidad y sensibilidad^{55,56}. La elección del tipo de muestra a obtener ha de realizarse en función del soporte citológico del centro en el que se trabaja, si prefiere la PAAF multidireccional puede conseguir un muestreo cortical más amplio con menor morbilidad y tener el resultado citológico inmediato por parte del patólogo. Ambos procedimientos tienen un alto valor predictivo positivo⁵⁶. La BAG se utiliza como alternativa válida ya que se ha demostrado que presenta mayor sensibilidad, entre 99 y 94%, permite estudio histológico completo inclusive inmunohistoquímica. Tanto la PAAF como la BAG tienen baja tasa de morbilidad reportando complicaciones poco significativas como dolor y distintos grados de hematomas^{21,41}.

Conclusiones

La evaluación de la axila se debe realizar a todos los pacientes con diagnóstico o pesquisa de cáncer de mama. El examen físico sumado al US y el estudio histológico, juntos tienen una alta sensibilidad y especificidad para diagnósti-

co de metástasis ganglionares. En aquellos casos con adenopatías sospechosas de malignidad se debe realizar siempre la confirmación cito histológica usando la PAAF o BAG ecoguiada, antes de decidir el tratamiento. Es importante recordar que los ganglios linfáticos ecográficamente normales pueden contener micrometástasis, de ahí los falsos negativos en los procedimientos percutáneos. Es necesario evaluar las otras áreas de drenaje linfático de la mama

En casos en los que se encuentre un ganglio axilar patológico, la biopsia ecoguiada puede hacer que el estudio del ganglio centinela sea innecesario y dirigir al paciente directo a disección axilar o a tratamiento neoadyuvante. Si se sospecha de una recaída local, estaría indicada la BAG, ya que el diagnóstico histológico y el perfil biológico del tumor son necesarios para iniciar el tratamiento de rescate. El estudio pre quirúrgico de los GL axilares post neoadyuvancia revelará información de gran impacto en el pronóstico y la decisión terapéutica a seguir. Los estudios de medicina nuclear no son un estándar en la evaluación de la axila, sin embargo, hay ensayos clínicos con la mamografía de emisión de positrones (PEM) que son alentadores.

Referencia bibliográficas

1. Merkel D, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1989;3(4):641-52.
2. Tubiana-Hulin M, Le Doussal V, Hacene K, Rouesse J, Brunet M. Sequential identification of factors predicting distant relapse in breast cancer patients treated by conservative surgery. *Cancer* 1993;72(4):1261-71.
3. Hacene K, Le Doussal V, Rouesse J, Brunet M. Predicting distant metastases in operable breast cancer patients. *Cancer* 1990;66(9):2034-43.
4. Barrio A, Mamtani A, Eaton A, Bennan S, Stempel M, Morrow M. Is routine axillary imaging necessary in clinically node-negative patients undergoing neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2017;24(3):645-651.
5. Schwartz T, Margenthaler J. Axillary Ultrasound Before Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Don't Discount the Benefits Yet!. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(3):618-20.
6. Ravdin P, De Laurentiis M, Vendely T, Clark G. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(23):1771-75.
7. Fein D, Fowble B, Hanlon A, Hooks M, Hoffman J, Sigurdson E, Jardines L, Eisenberg B. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol*. 1997;65(1):34-39.
8. McGee J, Youmans R, Clingan F, Malnar K, Bellefeuille C, Berry B. The value of axillary dissection in T1a breast cancer. *Am J Surg* 1996; 172(5):501-504.
9. Weaver D, Rosenberg R, Barlow W, Ichikawa L, Carney P, Kerlikowske K, Buist D, Geller B, Key C, Maygarden S, Ballard-Barbash R. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer*. 2006;106(4):732-42.
10. Solin LJ, Fowble BL, Yeh IT, Kowalyshyn MJ, Schultz DJ, Weiss MC, Goodman RL. Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(5):961-68.
11. McDivitt R, Boyce W, Gersell D. Tubular carcinoma of the breast. Clinical and pathological observations concerning 135 cases. *Am J Surg Pathol* 1982; 6(5):401-11.

12. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(3):281-64.
13. Valente S, Levine G, Silverstein M, Rayhanabad J, Weng- Grumley J, Ji L, et al. Accuracy of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultra-sonography, and magnetic resonance imaging. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1825-30.
14. Specht M, Fey J, Borgen P, Cody HS 3rd. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg.* 2005;200(1):10-14.
15. Tate J, Lewis V, Archer T, Guyer P, Royle G, Taylor I. Ultrasound detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1989;15(2):139-41.
16. Mustonen P, Farin P, Kosunen O. Ultrasonographic detection of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer. *Ann Chir Gynaecol.* 1990;79(1):15-18.
17. de Kanter A, van Eijck C, van Geel A, Kruijt R, Henzen S, Paul M, Eggermont A, Wiggers T. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 1999;86(11):1459-62.
18. Genta F, Zanon E, Camanni M, Deltetto F, Drogo M, Gallo R, Gilardi C. Cost/accuracy ratio analysis in breast cancer patients undergoing ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, sentinel node biopsy and frozen section of node. *World J Surg.* 2007;31(6):1155-63.
19. Hinson J, McGrath P, Moore A, Davis J, Brill Y, Samoilova E, Cibull M, Hester M, Romond E, Weisinger K, Samayoa L. The critical role of axillary ultrasound and aspiration biopsy in the management of breast cancer patients with clinically negative axilla. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(1):250-55.
20. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi D, Edeiken B, Fornage B, Kuerer H, Singletary S, Hunt K. Role of ultrasound-guided fine needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer.* 2002;95(5):982-88.
21. Bonnema J, van Geel A, van Ooijen B, Mali S, Tjiam S, Henzen-Logmans S, Schmitz P, Wiggers T. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg.* 1997;21(3):270-74.
22. Garcia-Ortega M, Benito M, Vahamonde E, Torres P, Velasco A, Paredes M. Pretreatment axillary ultrasonography and core biopsy in patients with suspected breast cancer: diagnostic accuracy and impact on management. *Eur J Radiol.* 2011;79(1):64-72.
23. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(5): 1342-48.
24. Stavros AT. *Ecografía de mama. Edición original.* Marban Libros, S.L. Madrid, España; 2006; p. 834.
24. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, Bassett RL Jr, Hunt KK. Critical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(3):646-42.
25. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer—correlation with primary tumor size. *Radiology* 2008 Jan;246(1):81-9.
26. Abe H, Schmidt RA, Sennett CA, Shimauchi A, Newstead GM. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: why and how to do it. *RadioGraphics* 2007;27 Suppl 1:S91-99.
27. Boughey JC1, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Feliberti EC, Hunt KK. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy : Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2016;263(4):802-807.
28. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609-18.

29. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):258–64.
30. Uematsu T, Sano M, Homma K. In vitro high-resolution helical CT of small axillary lymph nodes in patients with breast cancer: correlation of CT and histology. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(4): 1069–74.
31. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *RadioGraphics* 2007;27 Suppl 1:S215–29.
32. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C, Levine MN, Sanders K, Tandan VR. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(9):846–53.
33. Bellon J.R., Livingston RB, Eubank WB, Gralow JR, Ellis GK, Dunnwald LK, Mankoff DA. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC) *Am. J. Clin. Oncol.* 2004;27(4):407–10.
34. Zhang X, Wu F, Han P. The role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of breast cancer and lymph nodes metastases and micrometastases may be limited. *Hell. J. Nucl. Med.* 2014;17(3):177–83.
35. Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, Koeninger A, Freudenberg LS, Hauth EA, Kimmig KR, Forsting M, Bockisch A, Antoch G. Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography. *J Nucl Med* 2008; 49(8):1215-22.
36. Chen RC, Lin NU, Golshan M, Harris JR, Bellon JR. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management -- a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26(30):4981-89.
37. Riegger C, Koeninger A, Hartung V, Otterbach F, Kimmig R, Forsting M, Bockisch A, Antoch G, Heusner TA. Comparison of the diagnostic value of FDG-PET/CT and axillary ultrasound for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients. *Acta Radiol.* 2012;53(10):1092–98.
38. Koolen BB, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Loo CE, Rutgers EJ, Valdes Olmos RA. Molecular imaging in breast cancer: From whole-body PET/CT to dedicated breast pet. *J Oncol.* 2012;2012:438647.
39. Kalinyak JE, Berg WA, Schilling K, Madsen KS, Narayanan D, Tartar M. Breast cancer detection using high-resolution breast pet compared to whole-body PET or PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(2):260–75.
40. Brancato B, Zappa M, Bricolo D, Catarzi S, Rizzo G, Bonardi R, et al. Role of ultrasound-guided fine needle cytology of axillary lymph nodes in breast carcinoma staging. *Radiol Med* 2004; 108(4):345-55.
41. Popil MB, Sahoo M, Mehotra N, Choudhury M, Kumar A, Pathania OP, et al. Preoperative ultrasound guided fine needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australas Radiology* 2006;50(2):122- 26.
42. Jain A, Haisfield-Wolfe ME, Lange J, Ahuja N, Khouri N, Tsangaris T, Zhang Z, Balch C, Jacobs LK. The role of ultrasound guided fine needle aspiration of axillary nodes in the staging of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(2):462-71.
43. Oruwari J, Chung M, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. Axillary staging using ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 2002;184(4):307-309.
44. de Kanter AY, Van Eijck CH, Van Geel AN, Kuijt RH, Henzen SC, Paul MA, et al. Multicenter study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999;86(11):1459-62.
45. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, Kröger R, Kroon BB. Ultrasonography and fine needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):31-35.
46. Davis JT, Brill YM, Simmons S, Sachleben BC, Cibull ML, McGrath P, et al. Ultrasound guided fine needle aspiration of clinically negative lymph node versus sentinel node mapping in patients at high risk for axillary metastasis. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1545-52.
47. Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N. Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institu-

- te-supported recommendations on the uniform approach to breast FNA. *Cancer*. 1999 Feb 25;87(1):19-24.
48. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD; UK National Coordinating Committee for Breast Screening Pathology; European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol*. 2004; 57(9):897-902.
 49. Rakha EA, Starczynski J, Lee AH, Ellis IO. The updated ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice. *Histopathology*. 2014;64(5):609-15.
 50. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. *Eur J Cancer* 2003;39(2):170-74.
 51. Lambah PA, McIntyre MA, Chetty U, Dixon JM. Imprint cytology of axillary lymph nodes as an intraoperative diagnostic tool. *Eur J Sur Oncol* 2003;29(3):224-28
 52. Ogston KN1, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003 Oct;12(5):320-7.
 53. Shien T, Shimizu C, Seki K, Shibata T, Hojo T, Ando M, et al. Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(2):307-13.
 54. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, Carolin KA, Philip PA, Sipiński S, et al. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol*, 2003;10(7):734-39.
 55. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger R, Peterse JL. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39(8):1068-73.
 56. Verbanck J, Vandewiele I, De Winter H, Tytgat J, Van Aelst F, Tanghe W. Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes. A prospective study in 144 consecutive patients. *J Clin Ultrasound* 1997;25(2):53-56.

6. Carcinoma ductal *In Situ* (CDIS)

Dr. Víctor Acosta Freites (Coordinador), Dra. Adriana Pizarro, Dra. Carmen Elena Marín, Dra. Cathy Hernández, Dra. Sara Ott, Dr. Jesús Lastra, Dra. Leider Campos.

Resumen

Hasta hace algunos años, el Carcinoma Ductal *in situ* (CDIS) representaba una entidad cuyo diagnóstico se hacía de manera incidental en piezas quirúrgicas obtenidas en cirugía por patología benigna y, en algunos casos, por patología maligna. Con la implementación de la mamografía como método de pesquisa, la situación ha cambiado radicalmente, hasta el punto que en la actualidad el CDIS, representa entre el 25 al 30% de los diagnósticos de cáncer de la mama en los centros especializados. El capítulo siguiente revisa y analiza esta entidad. Hace una evaluación de los métodos diagnósticos, así como de las características patológicas y biológicas. Igualmente aborda lo concerniente al tratamiento, incluyendo el papel de la Radioterapia y la Hormonoterapia. Lo anteriormente descrito se llevó a cabo gracias a la iniciativa de la Sociedad Venezolana de Mastología, a través del esfuerzo y colaboración de un grupo de especialistas que aportaron su experticia según la especialidad. En el texto encontraremos opiniones propias y polémicas del especialista, atribuibles a lo controversial de este tema. Invitamos al lector a que, a la lectura de este capítulo, agregue investigación e interpretación propia.

Palabras Clave: *Carcinoma Ductal in situ, neoplasia intraepitelial ductal, tratamiento, radioterapia, hormonoterapia.*

Introducción

Está bien establecido que el cáncer de la mama, es una enfermedad heterogénea, motivo por el cual debe ser atendida de manera multidisciplinaria¹ (Figura 1).

Las células que se observan en el CDIS, son morfológica y molecularmente similares a las que vemos en el cáncer invasor, hecho éste que estableció la presunción de que el CDIS es un precursor de la enfermedad invasiva¹.

La Dra. Laura Esserman informa sobre un trabajo donde el diagnóstico y tratamiento de 50.000 a 60.000 CDIS por año, no redujo significativamente la aparición de enfermedad infiltrante, por lo que debe haber un tipo de CDIS con un potencial maligno independientemente de haber sido detectado y tratado en una fase temprana².

Muchas mujeres que mueren por cáncer de mama después de un diagnóstico de CDIS, tuvieron una recidiva infiltrante antes de su muerte pero, algunas mueren sin haberla experimentado, lo que apoya la teoría de que la mortalidad por cáncer de mama después de un CDIS, no siempre es consecuencia directa de una recidiva infiltrante sino que existe una variedad del CDIS, que tiene un alto potencial maligno desde su inicio³.

Al hacer un análisis del seguimiento a 20 años de pesquisa en cáncer de mama se, observó un incremento significativo en la detección de cánceres tempranos. Sin embargo éste hecho parece no guardar concordancia con una reducción en la aparición de enfermedad avanzada, lo que significa que hay una variedad de cáncer de mama más agresivo que no es detectable por los métodos de pesquisa convencionales⁴.

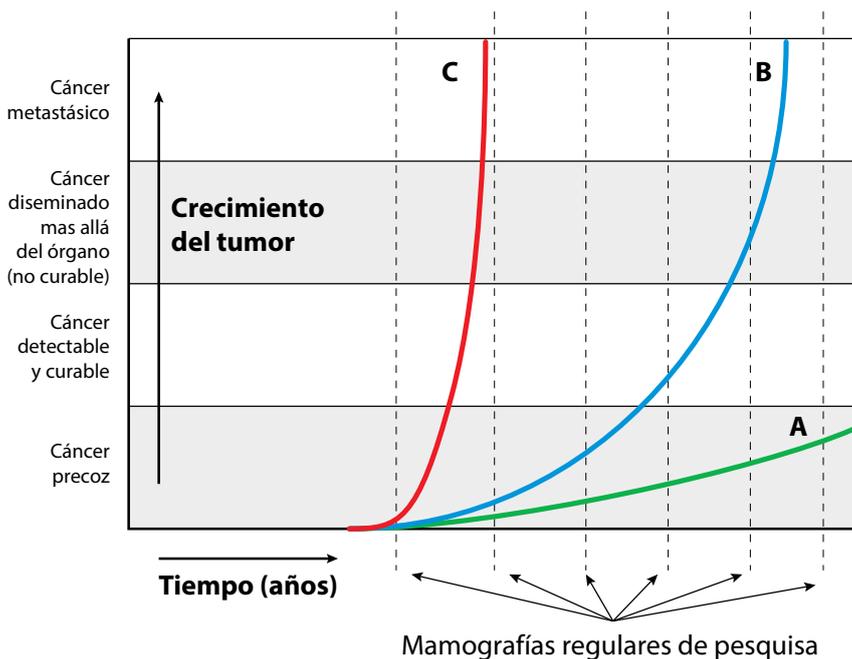


Figura 1 • Muestra los tres tipos de cáncer de mama según tasa de crecimiento. El tipo C es la enfermedad agresiva. El tipo B, es la enfermedad susceptible de ser detectada con los métodos de pesquisa disponibles. El tipo A, es el cáncer de mama que de acuerdo a su comportamiento biológico, puede no ser detectarlo ni tratado, sin atentar contra la vida de la paciente¹.

La mortalidad específica por CDIS es de 1,1% a 10 años y 3,3% a 20 años (1,8% más veces que la población general)⁵. El riesgo de morir por cáncer de mama después de un diagnóstico de CDIS en mujeres de 35 años o menos,

fue de 17 veces mayor más cuando se compara con el riesgo de 1,4 en mujeres a quienes se les hizo el diagnóstico de CDIS a los 65 años o más⁶. Algunas pacientes con CDIS hacen un segundo cáncer (infiltrante o CDIS) y un pequeño grupo morirá de cáncer de la mama. Pacientes con recidiva infiltrante, tiene un riesgo aumentado de morir por cáncer de mama pero, no hay evidencia de que tratamientos más agresivos (mastectomía y/o radioterapia), puedan prevenir eficazmente la mortalidad específica.

No se ha demostrado que prevenir la recurrencia invasiva mediante cirugía extensa (mastectomía), pueda reducir el riesgo de mortalidad específica por cáncer de la mama. Añadir radioterapia, redujo la mortalidad por cáncer de mama de 0,9% a 0,8% (no significativo)⁷. Ha resultado controversial, el uso sistemático de radioterapia postoperatoria en pacientes con CDIS tratados con cirugía conservadora^{8,9}. También aparece en este ya complicado escenario, la posibilidad del uso de plataformas genéticas en la toma de decisión de radioterapia postoperatoria^{10,11}.

El uso o la aplicación de terapia hormonal fue motivo de controversia pero, en la actualidad se acepta su beneficio según la enfermedad exprese receptores hormonales positivos¹².

El CDIS en mujeres jóvenes, casi siempre es sintomático. La mayoría es receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) negativos, HER2 positivo. La manifestación es mediante la identificación de masas y/o microcalcificaciones, lineares, pleomórficas, extensas (20%). Este CDIS es diferente al CDIS diagnosticado en mujeres mayores, los cuales en su mayoría, son producto de la pesquisa mamaria, presentándose como lesiones no sintomáticas, representadas como microcalcificaciones agrupadas, con RE y RP positivos y HER2, negativos.

La definición de CDIS, "niega" la posibilidad de extensión a la axila, pero en casos de lesiones de alto riesgo y extensas, se ha publicado la posibilidad de subdiagnóstico, justificando así el uso de la biopsia del ganglio centinela^{13,14}.

En nuestra experiencia publicada, mostramos que en pacientes seleccionados, no se justifica la práctica de biopsia de ganglio centinela (BGC) en pacientes con CDIS¹⁵. La utilización de algunos biomarcadores nos pueden ayudar a determinar la posibilidad de coexistencia con enfermedad infiltrante y de posibilidad de recurrencia infiltrante local y contralateral, así como su potencial evolución hacia enfermedad infiltrante¹⁶⁻¹⁹. Lo que a continuación presentamos, es el producto de revisión y análisis por parte de un grupo de especialistas. Se hace una revisión general de esta patología, haciendo énfasis en temas como los que aquí se señalan.

VALOR DE LAS IMÁGENES

1. Mamografía

El CDIS representa del 20-25% de todas las enfermedades neoproliferativas diagnosticadas de la mama. La mayoría de las lesiones tipo CDIS nunca progresarán a enfermedad invasiva²⁰. De ellas sólo el 10% son diagnosticadas debido a sintomatología como secreción por el pezón o masa palpable. La mayoría de ese 90% restante son detectadas en pacientes asintomáticas mediante la mamografía de pesquisa que constituye el método ideal para la visualización de microcalcificaciones, presentes en muchas de las lesiones tipo CDIS²⁰.

Las microcalcificaciones $\leq 0,5$ mm de diámetro, heterogéneas, en cúmulos no presentes en estudios previos deben considerarse sospechosas y deberán ser biopsiadas. En el CDIS de bajo grado o intermedio las microcalcificaciones se deben al depósito de calcio en el material secretorio de los conductos neoplásicos. Por otra parte, en el CDIS de alto grado las microcalcificaciones se deben a necrosis tumoral. Sin embargo, el área conteniendo microcalcificaciones vista en los estudios mamográficos subestima la extensión del CDIS.

2. Resonancia Magnética (RM)

El uso de la RM de mama con la administración de contraste, surge como excelente método de imagen en la detección y caracterización del cáncer de mama. Debido a que las calcificaciones no están presentes en todos los casos del CDIS, éstas lesiones serán ocultas al estudio mamográfico. La sensibilidad reportada de la RM para la detección del CDIS es del 77 al 96%. La ventaja primordial de la RM en la detección del carcinoma, radica en la vascularidad tumoral (neoangiogénesis), la densidad vascular y la permeabilidad²¹.

La RM con contraste de la mama es un estudio complementario a la mamografía en la detección del CDIS debido a que la captación anómala del contraste puede ser vista en áreas de carcinoma calcificado y no calcificado. Ello permite una mejor evaluación de la extensión de la enfermedad, lo cual repercute en un mejor tratamiento y pronóstico. Las características de la captación de contraste más frecuente del CDIS por RM son:

- Captación no masa, de distribución ductal o segmentaria.
- Las curvas de captación asociadas a CDIS son variables.

En estudios más recientes, Khul y col. han comprobado la utilidad de la RM con contraste en el diagnóstico del CDIS de alto grado²¹. Ello en parte, debido a la comprobación de mayor densidad de neovasos presentes que condicionan un aumento en la captación de contraste y realce de las lesiones. A su vez, el diagnóstico de CDIS de alto grado (con mayor potencial de progresión a tumores invasivos de alto grado) repercutirá favorablemente en el

pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, no está reportada ninguna diferencia consistente y significativa entre los patrones de captación de contraste de CDIS de bajo o alto grado o entre patrones de captación de CDIS puro o microinvasor. La RM con contraste es capaz de detectar casi un 50% más de CDIS de alto grado que la mamografía convencional²¹.

3. Ultrasonido (US)

- Generalmente el US no se usa en la pesquisa y detección del CDIS.
- El US podrá ser utilizado como complemento a la mamografía y a la RM, cuando al ser identificadas las microcalcificaciones, se quiere evaluar el componente invasivo.
- El CDIS calcificado puede verse como focos ecogénicos localizados dentro de una masa o ducto, distribuidas en un patrón ramificado. Puede también manifestarse como una masa hipoecoica con márgenes microlobulados o puede tener aspecto pseudomicroquístico²².
- La presencia de vascularidad interna puede aumentar la sospecha.

4. Mamografía Espectral con Contraste (MECC)

La aparición de la mamografía digital ha dado pie al desarrollo de nuevas técnicas menos costosas y más accesibles que la RM. Una de ellas es la MECC, que es una técnica de adquisición de energía dual que produce imágenes de captación de contraste de la mama usando un medio yodado.

Nuevos estudios sugieren que la MECC es un método de imagen útil en la evaluación de pacientes con cáncer de mama ya que puede proporcionar una mejor estadificación preoperatoria y mejor planificación del tratamiento^{23,24}.

La MECC es capaz de detectar CDIS que puedan no ser detectados por la RM debido a la falta de neoangiogénesis en algunos CDIS, resultando en menor realce no característico en RM^{23,24}. La explicación para el realce de CDIS en la MECC en aquellos CDIS sin mayor neovascularización, radica en que el contraste se moviliza a los ductos por difusión y debido a que la cantidad de contraste alcanza el tejido por difusión²⁵ es dependiente del tiempo. Mayores retardos entre la inyección de contraste y la exposición mamográfica pueden resultar en mayor realce y mejor visibilidad del CDIS al compararlo con la RM.

Fallenberg y colaboradores²⁶ mostraron una mejor sensibilidad de la MECC y la RM versus la mamografía convencional. La MECC comprobó en cuanto a tamaño y extensión tumoral del CDIS, una buena correlación con la histología posoperatoria, que se mantiene como el standard de oro.

Determinación de la extensión del CDIS

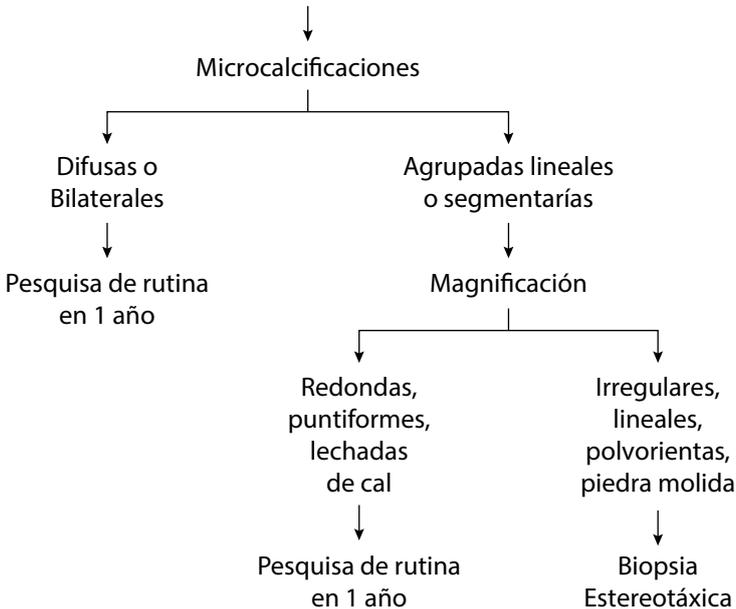
La RM es un estudio complementario a la mamografía en la detección del CDIS debido a que la captación de contraste podrá observarse en áreas calcificadas y no calcificadas del CDIS, mostrando de manera más precisa la extensión de la enfermedad, mejorando así el tratamiento y el pronóstico²⁷.

La RM puede señalar la extensión y la distribución del CDIS más efectivamente que la mamografía convencional o el US²⁸. Fallenberg y colaboradores reportaron que la MECC puede mostrar áreas de impregnación de contraste, ayudando a la visualización de la extensión de la enfermedad²⁶ (Figura 2).

Figura 2

Recomendación para el manejo de las microcalcificaciones

A. Mamografía digital o tomosíntesis mamaria



B. RM: Evaluar tamaño y extensión de CDIS

- mejora detección de CDIS de alto grado.
- evalúa zonas con y sin microcalcificaciones.

C. Mamografía con contraste: evalúa tamaño y extensión de CDIS en áreas calcificadas y no calcificadas

- menos costosa, más accesible.
- usa contraste yodado: contraindicaciones.

Definición

Según la OMS:

Proliferación neoplásica de células epiteliales caracterizada por discreta a marcada atipia celular y tendencia inherente pero no necesariamente obligatoria a la progresión a carcinoma invasor²⁹.

Clasificación y grado nuclear

El CDIS es un grupo heterogéneo de lesiones que se clasifican en varios subtipos de acuerdo con el perfil histológico, adopta diferentes patrones arquitecturales de crecimiento intraductal y tiene características citológicas y de necrosis variables³⁰. Los más frecuentes son: CDIS de tipo comedo, sólido, cribiforme, micropapilar y clinging, siendo el cribiforme y el comedo los de comportamiento más agresivo. Hay otros menos frecuentes como el papilar, apocrino, quístico secretorio, mucinoso, anillo de sello, escamoso, de células claras y neuroendocrino²⁹. En una misma muestra podemos observar combinaciones de los subtipos, sin embargo la heterogeneidad citológica es menos común que la arquitectural. Los parámetros histológicos tiene un valor pronóstico, sin embargo existe mucha variabilidad inter observador³¹.

Grado nuclear

El grado nuclear es la clave para clasificar el CDIS y se considera que es el factor pronóstico histológico más importante ya que se asocia con la tasa de recidivas y al intervalo libre de enfermedad³²⁻³⁴.

Grado nuclear alto

- Células grandes pleomórficas.
- Tamaño del núcleo más de 2,5 veces el tamaño de un eritrocito o del núcleo de una célula epitelial ductal normal.
- Cromatina en grumos.
- Nucléolos prominentes y múltiples.
- Núcleo grande y de contorno irregular.
- Mitosis frecuentes.
- Necrosis presente.
- Polaridad celular ausente, no se polarizan hacia los espacios lumbinales.
- Generalmente se asocia al patrón comedo.

Grado nuclear bajo

- Células monótonas con núcleo redondo central.
- Tamaño del núcleo entre 1,5 y 2,0 veces el tamaño de un eritrocito o del núcleo de una célula epitelial ductal normal.
- Cromatina finamente dispersa.
- Nucléolo ocasional.
- Mitosis ocasionales.
- Necrosis es infrecuente.

- Polaridad celular presente, hacia los espacios luminales.
- Se asocia a patrones cribiforme, micropapilar o ambos.

Grado nuclear intermedio

- Características intermedias entre las de alto y bajo grado.
- Células con pleomorfismo nuclear moderado.
- Tamaño del núcleo 2,0 y 2,5 veces el tamaño de un eritrocito o del núcleo de una célula epitelial ductal normal.
- Cromatina dispersa.
- Nucléolos prominentes.
- Mitosis aisladas o ausentes.
- Necrosis variable.
- Polaridad celular en algunas células.
- Patrones asociados cribiforme, sólido y micropapilar.

En una misma biopsia puede encontrarse algún grado de heterogeneidad en el grado nuclear al igual que en un mismo espacio ductal. Cuando más de un grado está presente debe ser reportado.

Existe otras formas de clasificación del CDIS, por ejemplo el índice pronóstico de Van Nuys que intenta adaptar la propuesta terapéutica a los tres parámetros que más influencia parecen tener en la aparición de recidivas y supervivencia, estos son: el tamaño del tumor, márgenes (bordes) y la clasificación patológica³²⁻⁴⁰.

Nomenclatura

Sobre la base del comportamiento heterogéneo del CDIS han surgido discrepancias y propuestas en relación a la nomenclatura tradicional⁴¹⁻⁴³. En vista que no todos los CDIS se comportan de igual manera progresando a lesiones infiltrantes, es cuestionable la terminología de "cáncer" para estas lesiones. En tal sentido, Tavassoli ha propuesto llamarlas "neoplasias" y clasificarlas en "Neoplasias Intraepiteliales Ductales (NID) y Neoplasias Intraepiteliales Lobulillares (NIL)"⁴¹⁻⁴³. Teniendo en cuenta que por definición el término "neoplasia" corresponde a lesiones que pueden o no progresar a lesiones malignas.

Sin embargo, aunque aún hoy no contamos con evidencia francamente sustentable para abandonar la nomenclatura tradicional, consideramos, que el término de "neoplasia para las lesiones *in situ*, cuyo comportamiento es heterogéneo y que por definición no tiene potencial metastásico, reconoce la biología de estas lesiones de mejor manera que la nomenclatura tradicional. Sobre todo teniendo en cuenta la implicación de la palabra "cáncer" para aquellas pacientes con CDIS que tendrán una evolución favorable. Por tal razón, recomendamos utilizar la nomenclatura tradicional con la correspondiente nomenclatura NID/NIL:

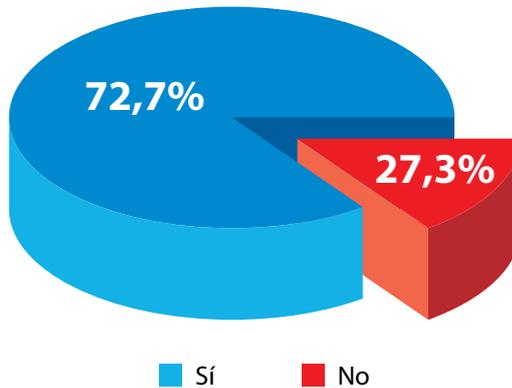
Terminología tradicional	Neoplasia intraepitelial ductal
Atipia Epitelial Plana	NID 1A
Hiperplasia Ductal Atípica	NID 1B
Carcinoma Ductal <i>in situ</i> de Bajo Grado	NID 1C
Carcinoma Ductal <i>in situ</i> de Grado Intermedio	NID 2
Carcinoma Ductal <i>in situ</i> de Alto Grado	NID 3

Por ejemplo: *Carcinoma Ductal in situ de bajo grado (NID 1C)*.

Refuerza la propuesta de emplear la clasificación tradicional con su equivalente de la correspondiente NID/NIL el resultado de una encuesta que realizamos recientemente a especialistas en mastología, donde la mayoría (72,2%) estuvo de acuerdo en usarla (Figura 3).

Figura 3

Resultado de la encuesta sobre preferencias del uso de la clasificación tradicional con su contraparte NID/NIL



Sería de preferencia utilizar esta clasificación tradicional con su contraparte de la clasificación NID/NIL (Tavassoli). Ejemplo: Hiperplasia Ductal Atípica INID 1B), Carcinoma Ductal *in situ* de grado intermedio (NID 2), Carcinoma Lobulillar *in situ* Clásico (NIL 2).

Biopsia percutánea. Consideraciones generales

El diagnóstico de CDIS mediante biopsia percutánea dependerá de varios factores:

- La extensión (tamaño) de la lesión: en caso de lesiones extensas desde el punto de vista imagenológico (microcalcificaciones), el diagnóstico "concluyente" de CDIS por este método es limitado. El patólogo puede sugerirlo dependiendo de los hallazgos histopatológicos, como por ejemplo: la medida de la lesión en la lámina histológica, o hacer un diagnóstico de

compatibilidad, en vista de que el diagnóstico puede variar en el estudio de la lesión completa.

- Porcentaje de muestra tomada: esto nos da una idea de la representatividad del material que tiene el patólogo para diagnóstico.
- Tipo de canula (aguja): La aguja de corte y vacío nos va a proporcionar un material más adecuado para tener una visión mejor del aspecto histopatológico en CDIS, y dependiendo del tamaño de la lesión nos va a permitir hacer un diagnóstico más acertado.

En conclusión, con respecto a la biopsia percutánea como método para diagnóstico histopatológico de CDIS es muy útil y su precisión dependerá de los factores expuestos (tamaño de la lesión, porcentaje de la muestra para estudio histopatológico y tipo de cánula empleada).

Manejo de la pieza operatoria. Evaluación de márgenes

El manejo de la pieza quirúrgica en CDIS es el que seguimos en las lesiones no palpables, ya que la mayoría de estas lesiones son subclínicas (ver capítulo de lesiones no palpables).

La evaluación de los márgenes quirúrgicos requiere especial cuidado, teniendo en cuenta las características del patrón de crecimiento de esta lesión, el cual no es homogéneo y depende de la variedad histológica.

El crecimiento puede ser continuo o intermitente, en parches dejando espacios libres de lesión, dentro de los ductos. De tal forma, que es imprescindible que la lesión imagenológica esté completa en la pieza quirúrgica, sin que la imagen toque el borde de resección.

Perfil inmunohistoquímico

Casi todos los CDIS expresan E-Caderina, no expresan p120 y pueden perder la expresión de una o varias citoqueratinas de alto peso molecular, entre ellas la 5/6, 10 y 14⁴⁴.

La presencia de las células mioepiteliales, demostrada a través de la inmunorreactividad a la Actina músculo liso o p63 alrededor del ducto neoplásico, confirma la naturaleza *in situ* de la neoplasia. Por otra parte, la ausencia de inmunorreactividad a estos marcadores dentro de la proliferación epitelial intraductal, permite establecer el diagnóstico diferencial con la hiperplasia ductal usual, en la que si se observan células mioepiteliales formando parte de la población celular intraductal.

Ellos pueden tener patrones de marcaje inmunohistoquímicos variados para receptores de estrógenos, progesterona y HER2, similares a los del carcinoma ductal invasor^{45,46}.

La expresión del HER2 se relaciona con mayor probabilidad a recaídas y progresión a enfermedad infiltrante. Es más común la sobreexpresión de HER2 en CDIS de alto grado que en el carcinoma invasor⁴⁶. La expresión de los RE y RP tiene valor predictivo para la respuesta a la terapia hormonal, la cual reduce el índice de recurrencias locales y /o la progresión a carcinoma invasor después de un tratamiento conservador con radioterapia⁴⁷.

Radioterapia

El CDIS ha sido tratado similarmente a los carcinomas invasivos precoces de la mama, con respecto al tratamiento local de cirugía preservadora y mastectomía³, sin embargo, Narod y cols.⁵ en un estudio observacional de 108196 pacientes demostraron que la mortalidad por causa específica a los 20 años fue del 3,3%, planteándose un tratamiento más conservador en estos pacientes. El 39% de las lesiones *in situ* tiene el potencial de progresar a cáncer invasivo en un período de 30 años, aun siendo de bajo grado; la mitad (50%) de estas recurrencias locales son cáncer invasivo, las cuales se han asociado a una mayor tasa de mortalidad⁴⁸. Por lo tanto, el CDIS es considerado un factor de riesgo significativo para recaída local después de cirugía preservadora. El riesgo de mortalidad se incrementa con la aparición de una recurrencia invasiva ipsilateral.

La radioterapia (RT) es un tratamiento adyuvante local efectivo en el CDIS, disminuye la recurrencia local ipsilateral invasiva y no invasiva a la mitad después del tratamiento preservador, de un 18% a un 8% a los 5 años y de un 28% a un 13% a los 10 años. Sin embargo, no ha demostrado tener un impacto positivo en la tasa de supervivencia con seguimiento a 20 años. El beneficio local absoluto de la RT depende de los factores de riesgo de base de la paciente. Pacientes con factores patológicos de alto riesgo como alto grado nuclear o histológico, tiene un 24% de riesgo de recurrencia local a los 5 años con cirugía preservadora sola contra un riesgo de 12% a los 5 años si se asocia RT a la cirugía. En contraste, las pacientes con factores de bajo riesgo, la recurrencia mamaria es solo del 3% a los 5 años con cirugía sola^{6,49-51}.

Se han realizado 4 estudios aleatorios controlados para evaluar la eficacia de la RT en disminuir el riesgo de recurrencia local (RL) en pacientes con CDIS posterior a cirugía preservadora^{3,6,52,53}. El NSABP-17, EORTC 10853 y en el SweDCIS compararon pacientes con diagnóstico de CDIS tratadas con cirugía preservadora y RT a toda la mama versus cirugía sola, demostrando una reducción de 35% a 45% de la RL en las pacientes tratadas con radioterapia, con un seguimiento de 15 y 20 años. El trabajo del UKCCR comparó 4 grupos: observación, tamoxifeno, RT y RT mas tamoxifeno posterior a cirugía preservadora, encontrando una reducción de la RL de un 19% vs 7% en el grupo de RT, independiente de la terapia endocrina. En el metaanálisis del EBCTG con más de 3700 pacientes, encontraron que la RT adyuvante posterior a cirugía

preservadora, redujo las RL en un 15% (28% vs 15%), igualmente este grupo demostró que los pacientes de bajo riesgo se siguen beneficiando del uso de RT para el control local; en pacientes con tumores pequeños, bajo grado y márgenes negativos la RL fue de 30% vs 12% con RT⁵³.

Sagara y col.⁵⁰ evaluaron 32144 pacientes con CDIS, 63% recibieron RT y 37% no RT, demostrando un incremento en la sobrevida en el grupo de RT, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$) en las pacientes de alto grado nuclear, jóvenes y tumores grandes.

En los últimos años se ha tratado de identificar un grupo de bajo o muy bajo riesgo en el cual se pudiera omitir la RT adyuvante, en base a datos clínicos y patológicos, por la baja incidencia de recaídas, sin embargo, hasta la fecha todos han demostrado un beneficio en el control local de la enfermedad con el tratamiento radiante.

Solin y col.⁵⁴ evaluaron en un estudio prospectivo pacientes con CDIS de bajo riesgo clínico y patológico tratadas solo con cirugía, comparando 2 grupos: grado bajo/ intermedio, tumor $\leq 2,5$ cm, y pacientes de alto grado, tumores ≤ 1 cm y margen > 3 mm, demostrando que en los pacientes con pronóstico favorable el riesgo de desarrollar recurrencia ipsilateral y recurrencia invasiva aumenta en el tiempo hasta los 12 años de seguimiento, sin definirse un plateau para ninguno de los dos grupos. La recurrencia ipsilateral para el grupo I fue de 14,4% y para el grupo II de 24,6%, siendo las recurrencias invasivas de 7,5% y 13,4% respectivamente a los 12 años.

La RTOG⁵⁵ identificó pacientes de bajo riesgo con CDIS (bajo/intermedio grado, tumores $\leq 2,5$ cm y márgenes > 3 mm), comparando RT con observación después de cirugía, con un seguimiento de 7 años y concluyeron que la RL es baja pero es significativamente menor en el grupo con RT (6,7% vs 0,9%, $p < 0.001$). 42% de las recurrencias en el grupo de no RT fueron invasivas.

Con las características clínicas e histológicas no se ha podido definir un grupo que no se beneficie de RT posterior a cirugía preservadora, por lo que se ha intentado utilizar los perfiles genéticos de los tumores para predecir la RL. Solin y col.⁵⁶ analizaron 327 pacientes con CDIS tratadas con cirugía sin RT, evaluando el riesgo de recurrencias ipsilaterales de acuerdo al score del Oncotype, concluyeron que las recurrencias ipsilaterales a 10 años eran de 10,6%, 26,7% y 25% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. Con respecto a las recurrencias invasivas fueron de 3,7%, 12,3% y 19,2% respectivamente. Resultados similares fueron reportados por Rakovitch y cols.⁵⁷. Esto nos provee de una herramienta más para la estratificación de los pacientes de acuerdo al riesgo, sin embargo, las tasas de recurrencia local exceden el 10% aún en los grupos de bajo riesgo.

Hasta el momento, la RT debe ser indicada a las pacientes con diagnóstico de CDIS, basado en el beneficio que produce en el control local y a la incapacidad para identificar con precisión los pacientes de verdadero bajo riesgo; la decisión de no indicación del tratamiento radiante debe ofrecerse bajo un protocolo de estudio⁵⁸. Sin embargo, las guías de la NCCN 2016⁵⁹ con un nivel de evidencia bajo (categoría 2B) consideran que al evaluar el número de factores que determinan el riesgo de recurrencia local, si el médico y el paciente asumen que el riesgo de recurrencia es “bajo”, éstos pacientes pudieran ser tratados sólo con escisión. Los factores a considerar son: masa palpable, alto grado, tumor grande, márgenes comprometidos o cercanos y edad menor de 50 años. Están en curso protocolos de investigación para tratar de identificar el sub grupo de pacientes en los que pudiera considerarse no aplicar tratamientos adyuvantes.

El esquema estándar de RT es la administración de radiación a toda la mama después de cirugía preservadora en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy, para un total de 45- 50 Gy con o sin dosis de refuerzo al lecho tumoral (boost), en 5 a 6 semanas. Se ha extrapolado el uso de esquemas hipofraccionados de la experiencia en carcinomas invasivos, con tasas de recurrencia local de un 4%; se administra una dosis diaria de 2,66 Gy/d para un total de 42,6 Gy en 3 semanas +/- boost⁶⁰⁻⁶².

La irradiación parcial de la mama y la RT intraoperatoria pudiera ser apropiada en casos muy cuidadosamente seleccionados de CDIS, como tumor de muy bajo grado, pequeño, unifocal; sin embargo, los criterios adecuados de selección varían mucho entre las distintas instituciones, por lo que no es un estándar de tratamiento⁶³.

La RT post mastectomía en CDIS está indicada en aquellos casos que se evidencien márgenes positivos extensos en la muestra de anatomía patológica. Hasta el momento, el tratamiento estándar es la cirugía preservadora seguida de radioterapia a toda la mama o Mastectomía, con o sin hormonoterapia; otros ensayos terapéuticos deben ser realizados bajo protocolos de investigación.

Recurrencia. Inmunohistoquímica

La definición, caracterización y el tratamiento de los CDIS de la mama han evolucionado a medida que aumenta el conocimiento sobre los cambios genéticos, biológicos e histopatológicos asociados. Es así, como se ha modificado el esquema de tratamiento, pasando de terapias radicales a otras menos agresivas y más conservadoras, teniendo en cuenta las características del tumor y los factores pronósticos. Antes de 1985 el CDIS era sinónimo de mastectomía total, mientras que hoy con la modalidad de tratamiento conservador para carcinomas invasivos, parecería ilógico no ofrecer esta alternativa para las pacientes con CDIS^{64,65}.

El diagnóstico es realizado en forma incidental y/o durante la pesquisa, sin embargo, se debe tomar en cuenta el modo de presentación el cual es usualmente mediante microcalcificaciones (70-80%), aún cuando pueden asociarse a masas palpables o telorragia, asimetrías de densidad o distorsiones arquitecturales como hallazgos de mamografía.

El riesgo de recurrencia local puede estar influenciada por el tamaño tumoral, márgenes quirúrgicos, clasificación patológica, grado nuclear, tasa de proliferación, aneuploidía, y algunos factores biológicos como sobreexpresión del oncogén HER2, mutación del gen p53 y otros. La edad podría ser otro factor de riesgo independiente^{66,67}. La mayoría de las pacientes que se someten a biopsia escisional sola sin otra terapia posterior presentan recurrencia, generalmente en el mismo cuadrante. La multifocalidad (mismo cuadrante) parece ser clínicamente más importante que la multicentricidad (otros cuadrantes)⁶⁸.

El margen quirúrgico es un dato clave en la tasa de recurrencias, y para muchos autores constituye el factor más determinante en el pronóstico. Es importante tener en cuenta que pueden existir dificultades técnicas en la valoración histológica y radiológica del espesor del margen quirúrgico. La recurrencia local tras cirugía conservadora se debe en muchos casos a una cirugía inadecuada con persistencia de enfermedad. Es por ello, que la mayoría de las recurrencias locales tras cirugía conservadora en el CDIS aparecen en el mismo foco o muy cerca de la lesión primaria⁶⁹.

La obtención de márgenes adecuados desde el punto de vista microscópico puede ser difícil, debido al crecimiento discontinuo de los focos de CDIS en medio de los fragmentos de epitelio sano, principalmente en el carcinoma de bajo grado; por lo tanto algunos autores recomiendan la resección con margen no menor a 10mm, aún cuando se han realizado trabajos en los cuales se comprueba diferencias en valor absoluto entre diferentes márgenes milimétricos desde 2mm hasta 10mm con recaída local inversamente proporcionales a márgenes menores, sin diferencias estadísticamente significativas^{70,71}.

Existen múltiples características biológicas y genéticas que diferencian el CDIS del tejido proliferativo y del tejido mamario normal. Los RE, presentes normalmente en las células epiteliales luminales se expresan aproximadamente en el 70% de los casos, por su parte el protooncogén HER2 se sobreexpresa entre el 20-50% de los CDIS y el gen P53 está mutado aproximadamente en el 20 al 30%. En el CDIS de bajo grado, los RE son positivos entre el 70 a 90% de los casos, es frecuente la expresión de RP y solo en un 20% expresan HER2 o poseen mutaciones de P53. En el CDIS de alto grado, la sobreexpresión del HER2, la mutación de P53 o ambas, están presentes en aproximadamente dos tercios de los casos, solo la cuarta parte expresan RE y por lo general no expresan RP^{44,72}.

Los CDIS de bajo grado, se catalogan como luminales A. los de alto grado en un 9% están asociados con un fenotipo similar al basal, relacionándose estos como precursor de un carcinoma invasivo de tipo basal, lo que le confiere mayor agresividad⁷².

Ganglio centinela

El CDIS no tiene capacidad de generar metástasis, por lo cual la disección axilar y el estudio del ganglio centinela no son procedimientos de rutina, sin embargo, algunos investigadores, recomiendan la BGC sobre la base de focos de microinvasión que pudieran observarse en la pieza, los cuales pueden oscilar entre el 4 y el 7%, sobre todo en CDIS mayores de 4cm (extensos); se ha estudiado que los CDIS tipo comedonecrosis y multicéntricos tienen mayor probabilidad de microinvasión^{73,74}. Indicaciones actuales de BGC en CDIS no presentan variabilidad con las ya aceptadas para carcinomas extensos de alto grado y pacientes que cursen con un CDIS e indicación de Mastectomía total^{74,75}.

Mastectomía. Cirugía preservadora. Tratamiento de recaídas. Seguimiento

El objetivo del tratamiento del CDIS es lograr un buen control local y este se realiza primeramente a través de la cirugía. La elección del mejor tratamiento se basa en criterios clínicos (- tamaño de la lesión y localización; - relación entre el tamaño de la lesión y el volumen mamario) y mamográficos (- extensión de las microcalcificaciones; - correlación entre la pieza quirúrgica, la radiografía de la pieza quirúrgica y la mamografía) que determinan la factibilidad de conservar la mama o la necesidad de realizar una mastectomía⁷⁶.

Mastectomía:

Antes de los años noventa, la mastectomía se consideraba el patrón oro para el tratamiento de CDIS, con bajas tasas de recaída local (2,6%) y curativa en 98%. Sin embargo la mastectomía puede ser un tratamiento excesivo para muchas mujeres con CDIS (pequeños y localizados), cuyas tasas de complicaciones quirúrgicas aumentan en comparación con cirugía conservadora y el posible impacto en la imagen corporal y el funcionamiento sexual postquirúrgico. De allí la importancia de establecer sus indicaciones^{77,78}.

1. CDIS cuyo tamaño tumoral > 4 cm.
2. Enfermedad multifocal y multicéntrica.
3. Microcalcificaciones extensas (área de ≥ 4 cm).
4. Márgenes comprometidos post ampliación (luego de la escisión primaria con márgenes positivos).
5. Contraindicación de RT.
6. Recurrencias después de una cirugía conservadora que recibió RT.

La mastectomía no requiere RT postoperatoria en el tratamiento del CDIS⁷⁹.

Cirugía preservadora:

Después de que los ensayos aleatorizados demostraron que cirugía conservadora era equivalente a la mastectomía en mujeres con cáncer invasivo, cirugía conservadora se convirtió en una opción de tratamiento aceptable para la enfermedad en etapa temprana, con tasas de recaída local a 5 años de 6.6% (asociada a RT adyuvante) y período libre de enfermedad de 98% para la mastectomía y 84% para la cirugía conservadora, sin diferencias en la supervivencia global. Si la lesión es extensa y no se logra márgenes sanos, el riesgo de recurrencia sobrepasa el 30% a 10 años, al ser tratada con cirugía conservadora y RT⁷⁷.

En CDIS no palpable la localización se sugiere con arpón o aguja de Kopans, en el caso de las microcalcificaciones con estereotaxia, proyectadas en la grilla, se deben realizar dos proyecciones para observar colocación del arpón. En el caso de lesiones tipo nódulo utilizar la ecografía mamaria para localizar las lesiones y colocación de aguja de Kopans⁸⁰.

En las pacientes con CDIS que cumplan con los siguientes criterios (clínicos y mamográficos) se podrá proceder a la conservación de la mama^{77,78}:

1. Tumor \leq 4 cm donde la relación tamaño tumor y volumen mamario aseguren márgenes seguros y buen resultado estético.
2. Buena relación volumen mamario y tamaño tumoral
3. Limitada a un cuadrante (no multicentricidad)
4. Márgenes negativos (en la pieza quirúrgica o en la ampliación de 10mm)

El estado de los márgenes es el principal factor de riesgo de recurrencia local. Existe controversia en la definición de margen suficiente, se podría definir a los márgenes mayores a 10 mm como ideales (para el buen control tumoral y resultado cosmético) y a los mayores a 1 mm como aceptables⁷⁶.

La cirugía conservadora debe asegurar una resección completa del área que contiene las microcalcificaciones, ya que Holland y cols demostraron que el 16% de los CDIS de alto grado con necrosis y que el 40% a 50% de los CDIS de bajo grado (cribiformes y micropapilares), se pueden extender 2 cm más allá de las microcalcificaciones. De allí la importancia de realizar la radiografía de la pieza quirúrgica y comprobar la resección de todas las microcalcificaciones^{79,81}.

Tratamiento de recaídas:

La recurrencia local después de la escisión local para CDIS puede reducirse al menos en la mitad con la adición de terapias adyuvantes. Pero no todos los pacientes con CDIS tienen un riesgo similar de recurrencia local, y por lo tanto no obtienen el mismo beneficio absoluto con las terapias adyuvantes. Los CDIS recidivan en el 50% de los casos como carcinomas infiltrantes⁸². Entre los factores de riesgo de recaídas se encuentran: tamaño tumoral, edad (<40 años), márgenes (comprome-

tidos), grado histológico (alto grado), uso o no de tratamiento adyuvante^{77,83}.

Opciones de tratamiento de las recaídas en CDIS:

- Mastectomía simple + BGC (si recidiva como infiltrante o *in situ* de alto grado con comedonecrosis).
- Vaciamiento axilar si ganglio centinela (+).
- Posibilidad de reconstrucción inmediata mediante colgajo miocutáneo (radioterapia previa) o colocación de expansor tisular.
- Segunda cirugía conservadora: si la recidiva es pequeña (<2 cm), histología favorable, en cuadrante diferente al primario y buena relación entre el tamaño tumoral y el volumen de la mama, sin RT previa⁸³.
- Radioterapia adyuvante solo si no se administró la primera vez.
- Tratamiento sistémico adyuvante

El rescate quirúrgico (recidiva Infiltrante o *in situ* post mastectomía) debe tener carácter radical y abarcar la totalidad de la lesión.

Seguimiento

Los objetivos del seguimiento son la detección precoz de enfermedad potencialmente curable, recaídas locales y nuevos tumores primarios homolaterales o contralaterales), la identificación de secuelas del tratamiento y cubrir las necesidades de rehabilitación y reinserción sociolaboral de las pacientes. Los componentes del seguimiento son la historia clínica, el examen físico y la mamografía efectuados periódicamente^{78,84,85}.

- La historia y el examen físico se recomiendan cada 6 a 12 meses los primeros 5 años; luego anual⁸⁶.
- La primera mamografía (basal) se recomienda realizarla a los 6 meses de culminada la radioterapia (Cirugía Conservadora) y a los 12 meses después de la primera mamografía que llevó al diagnóstico en las pacientes post mastectomía. Luego anualmente a menos que se evidencie algún hallazgo en especial⁸⁵.
- Eco mamario anual (mamas densas, riesgo de recaída, antecedentes *in situ* asociado a tumor palpable)⁸⁶.

Diagnóstico y evaluación de complicaciones secundarias a los tratamientos:

- Eco pélvico anual a pacientes tratadas con tamoxifeno por la posibilidad de enfermedad endometrial^{84,87}.
- Densitometría ósea en pacientes con menopausia precoz (< 45 años y en tratamiento con Inhibidores de aromatasa) anual o cada 2 años, por la posibilidad de descalcificación secundaria al tratamiento^{85,86}.

Exámenes como gammagrama óseo, radiografía de tórax y pruebas funcionales del hígado no están indicados en el seguimiento de pacientes asintomáticas tratadas por un CDIS^{84,87}.

Referencias bibliográficas

1. Lin C, Buxton MB, Moore D, Krontiras H, Carey L, DeMichele A et al. I-SPY TRIAL Investigators. Locally advanced breast cancers are more likely to present as Interval Cancers: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012, ACRIN 6657, InterSPORE Trial). *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):871-79.
2. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA.* 2009;302(15):1685-92.
3. Donker M, Litière S, Werutsky G, Julien JP, Fentiman IS, Agresti R et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4054-59.
4. Lin C, Moore D, DeMichele A, Ollila D, Montgomery L, Liu M et al. Detection of locally advanced breast cancer in the I-SPY TRIAL (CALGB 150007/150012, ACRIN 6657) in the interval between routine screening. [Abstract] *J Clin Oncol* 27 (Suppl 15): A-1503, 2009.
5. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):888-96.
6. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3613-18.
7. Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ. Decreasing Recurrence Rates for Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30 years. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3273-81.
8. Wehner P, Lagios MD, Silverstein MJ. DCIS treated with excision alone using the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(10):3175-79.
9. Motwani SB, Goyal S, Moran MS, Chhabra A, Haffty BG. Ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery and radiotherapy: a comparison with ECOG study 5194. *Cancer.* 2011;117(6):1156-62.
10. Lagios MD, Silverstein MJ. Risk of recurrence of ductal carcinoma in situ by oncotype Dx technology: some concerns. *Cancer.* 2014;120(7):1085.
11. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(2):389-98.
12. Lo AC, Truong PT, Wai ES, Nichol A, Weir L, Speers C, et al. Population-based analysis of the impact and generalizability of the NSABP-B24 study on endocrine therapy for patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1898-903.
13. Ruvalcaba-Limón E, de Jesús Garduño-Raya M, Bautista-Piña V, Trejo-Martínez C, Maffuz-Aziz A, Rodríguez-Cuevas S. Metástasis a ganglio centinela de pacientes con carcinoma ductal *in situ* de la mama. *Cir Cir.* 2014;82(2):129-41.
14. Prendeville S, Ryan C, Feeley L, O'Connell F, Browne TJ, O'Sullivan MJ, et al. Sentinel lymph node biopsy is not warranted following a core needle biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Breast.* 2015;24(3):197-200.
15. Acosta-Marin V, Acosta-Freites V, Ramirez A, Perez-Fuentes J, Marin C, Contreras R et al. Utilidad del estudio del ganglio centinela en carcinoma ductal in situ diagnosticado mediante biopsia con sistema de corte por vacío. *Rev Senol Patol Mamar*, Aceptado para publicación el 16 de Enero 2017.

16. Curigliano G, Disalvatore D, Esposito A, Pruneri G, Lazzeroni M, Guerrieri-Gonzaga A et al. Risk of subsequent *in situ* and invasive breast cancer in human epidermal growth factor receptor 2-positive ductal carcinoma *in situ*. *Ann Oncol*. 2015;26(4):682-87.
17. Tamura N, Tsuda H, Yoshida M, Hojo T, Akashi-Tanaka S, Kinoshita T et al. Clinicopathological predictive factors for ipsilateral and contralateral events following initial surgery to treat ductal carcinoma *in situ*. *Breast Cancer*. 2016;23(3):510-18.
18. Zhang X, Dai H, Liu B, Song F, Chen K. Predictors for local invasive recurrence of ductal carcinoma *in situ* of the breast: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(1):19-28.
19. Toss A, Palazzo J, Berger A, Guiles F, Sendekci JA, Simone N et al. Clinical-pathological features and treatment modalities associated with recurrence in DCIS and micro-invasive carcinoma: Who to treat more and who to treat less. *Breast*. 2016;29:223-30.
20. Fallowfield L, Matthews L, Francis A, Jenkins V, Rea D. Low grade Ductal Carcinoma *in situ* (DCIS): how best to describe it?. *Breast*. 2014;23(5):693-96.
21. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma *in situ*: a prospective observational study. *Lancet*. 2007;370(9586):485-92.
22. Wang LC, Sullivan M, Du H, Feldman MI, Mendelson EB. US appearance of ductal carcinoma *in situ*. *Radiographics*. 2013;33(1):213-28.
23. Lee AH, Dublin EA, Bobrow LG, Poulosom R. Invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast show distinct patterns of vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis. *J Pathol*. 1998;185(4):394-401.
24. Teifke A, Hlawatsch A, Beier T, Werner Vomweg T, Schadmand S, Schmidt M, et al. Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. *Radiology*. 2002;224(3):881-88.
25. Jansen SA, Paunesku T, Fan X, Woloschak GE, Vogt S, Conzen SD et al. Ductal carcinoma *in situ*: X-ray fluorescence microscopy and dynamic contrast-enhanced MR imaging reveals gadolinium uptake within neoplastic mammary ducts in a murine model. *Radiology*. 2009;253(2):399-406.
26. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *Eur Radiol*. 2014;24(1):256-64.
27. Raza S, Vallejo M, Chikarmane SA, Birdwell RL. Pure ductal carcinoma *in situ*: a range of MRI features. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(3):689-99.
28. Kim JS, Lee SM, Cha ES. The diagnostic sensitivity of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and breast-specific gamma imaging in women with calcified and non-calcified DCIS. *Acta Radiol*. 2014;55(6):668-75.
29. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver, editores. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC; 2012.
30. Quinn CM, Ostrowski JL. Cytological and architectural heterogeneity in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Clin Pathol*. 1997;50(7):596-99.
31. Jaffer S, Bleiweiss IJ. Histologic classification of ductal carcinoma *in situ*. *Microsc Res Tech*. 2002;59(2):92-101.
32. van de Vijver MJ. Biological variables and prognosis of DCIS. *Breast*. 2005;14(6):509-19.
33. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg*. 2003;186(4):337-43.

34. Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, van de Vijver MJ, et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol.* 1994;11(3):167-80.
35. Silverstein MJ. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Controversial Issues. *Oncologist.* 1998;3(2):94-103.
36. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet.* 1995;345(8958):1154-57.
37. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 1996;77(11):2267-74.
38. de Deus Moura R, Wludarski SC, Carvalho FM, Bacchi CE. Immunohistochemistry applied to the differential diagnosis between ductal and lobular carcinoma of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2013 Jan;21(1):1-12.
39. Meijnen P, Peterse JL, Antonini N, Rutgers EJ, van de Vijver MJ. Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Cancer.* 2008;98(1):137-42.
40. Steinman S, Wang J, Bourne P, Yang Q, Tang P. Expression of cytokeratin markers, ER-alpha, PR, HER-2/neu, and EGFR in pure ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with co-existing invasive ductal carcinoma (IDC) of the breast. *Ann Clin Lab Sci.* 2007;37(2):127-34.
41. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer.* 1990;65(3):518-29.
42. Tavassoli FA, Devilee P. editores. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.
43. Tavassoli FA. Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2(3):116-17.
44. Canas-Marques R, Schnitt SJ. E-cadherin immunohistochemistry in breast pathology: uses and pitfalls. *Histopathology.* 2016;68(1):57-69.
45. Clark SE, Warwick J, Carpenter R, Bowen RL, Duffy SW, Jones JL. Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease. *Br J Cancer.* 2011;104(1):120-27.
46. Hussein MR, Abd-Elwahed SR, Abdulwahed AR. Alterations of estrogen receptors, progesterone receptors and c-erbB2 oncogene protein expression in ductal carcinomas of the breast. *Cell Biol Int.* 2008;32(6):698-707.
47. Polyak K. Molecular markers for the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):210-13.
48. Lebeau A, Kühn T. Updates in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016;28(1):49-58.
49. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):162-77.
50. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, Mallory MA, Wong SM, Aydogan F et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1190-96.
51. Smith GL. Toward minimizing overtreatment and undertreatment of ductal carcinoma in situ in the United States. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1172-4.

52. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(1):21-29.
53. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):478-88.
54. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol.* 2010;33(33):3938-44.
55. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):709-15.
56. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):701-10.
57. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Baehner FL, Saskin R, Butler SM, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence risk in individuals treated by breast-conserving surgery alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(2):389-98.
58. Shah C, Vicini FA, Berry S, Julian TB, Wilkinson JB, Shaitelman SF, Khan A, Finkelstein SE, Goldstein N. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: Evaluating the Role of Radiation Therapy in the Management and Attempts to Identify Low-risk Patients. *Am J Clin Oncol.* 2015 Oct;38(5): 526-33.
59. New NCCN Guidelines Include Evidence Blocks to Illustrate Value in Breast, Colon, Kidney, and Rectal Cancers. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Mar;14(3):xxxiv-xxxv.
60. Ciervide R, Dhage S, Guth A, Shapiro RL, Axelrod DM, Roses DF, et al. Five year outcome of 145 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after accelerated breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(2):e159-64.
61. Shah C, Vicini F, Wazer DE, Arthur D, Patel RR. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy.* 2013;12(4):267-77.
62. Krug D, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al; Breast cancer expert panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):25.
63. Up to date. Collins LC, Laronga C, Wong JS. Ductal Carcinoma in situ: Treatment and prognosis. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/ductal-carcinoma-in-situ-treatment-and-prognosis>.
64. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 2004;350(14):1430-41.
65. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, Cope LM, Furmanski M, Senofsky GM et al. Can intra-ductal breast carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. *Cancer.* 1994;73(12):2985-89.
66. Silverstein MJ. Prognostic factors and local recurrence in patients with ductal carcinoma of the breast. *Breast J.* 1998;4(5):349-62.
67. Hetelekidis S, Collins L, Silver B, Manola J, Gelman R, Cooper A et al. Predictors of local recurrence following excision alone for ductal carcinoma in situ. *Cancer.* 1999;85(2):427-31.

68. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS, Chen PY, Pettinga J, Frazier RC, et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma-in-situ treated with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(2):296-306.
69. Silverstein MJ, Buchanan C. Ductal carcinoma in situ: USC/Van Nuys Prognostic Index and the impact of margin status. *Breast.* 2003;12(6):457-71.
70. Virnig BA, Shamliyan T, Tuttle TM, Kane RL, Wilt TJ. Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2009;(185):1-549.
71. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino 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):1455-61.
72. Gupta S, Deka L, Gupta R, Pant L, Singh S. Molecular phenotypes of ductal carcinoma-in-situ and invasive ductal carcinoma: a comparative study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55(1): 43-46.
73. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Sacchini V et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg.* 2003;138(3):309-13.
74. van Deurzen CH, Hobbelink MG, van Hillegersberg R, van Diest PJ. Is there an indication for sentinel node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast? A review. *Eur J Cancer.* 2007;43(6):993-1001.
75. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg.* 2008;247(2):315-19.
76. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre cáncer de Mama: pautas para el manejo del carcinoma ductal *in situ* de mama (2009). Academia Nacional de Medicina. *Rev Argent Radiol.* 2010;4(2):193-197.
77. Barrio AV, Van Zee KJ. Controversies in the Treatment of Ductal Carcinoma in Situ. *Annu Rev Med.* 2017;68:197-211.
78. Lee RJ, Vallow LA, McLaughlin SA, Tzou KS, Hines SL, Peterson JL. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:123549.
79. Vincens E, Alves K, Lauratet B, Cohen S, Bakenga J, Trie A et al. [Margin status in ductal carcinoma in situ of the breast]. *Bull Cancer.* 2008;95(12):1155-59.
80. Wolf JH, Wen Y, Axelrod D, Roses D, Guth A, Shapiro R et al. Higher Volume at Time of Breast Conserving Surgery Reduces Re-Excision in DCIS. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011:785803.
81. Gluck BS, Dershaw DD, Liberman L, Deutch BM. Microcalcifications on postoperative mammograms as an indicator of adequacy of tumor excision. *Radiology.* 1993;188(2):469-72.
82. Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ. Decreasing Recurrence Rates for Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3273-81.
83. Cutuli B, Lemanski C, Le Blanc-Onfroy M, de Lafontan B, Cohen-Solal-Le-Nir C, Fondrinier E et al. Local recurrence after ductal carcinoma in situ breast conserving treatment. Analysis of 195 cases. *Cancer Radiother.* 2013;17(3):196-201.
84. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi12-24.

85. Algara López M, García FV, Cebrian EA, Prats de Puig M, González Bejar M, Sabadell Mercadal MD. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2015;28:24-33.
86. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, Dershaw DD, Fowble B, Harris JA et al; American College of Surgeons; College of American Pathology; Society of Surgical Oncology; American College of Radiology. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). *CA Cancer J Clin*. 2002;52(5):256-76.
87. van Hezewijk M, van den Akker ME, van de Velde CJ, Scholten AN, Hille ET. Costs of different follow-up strategies in early breast cancer: a review of the literature. *Breast*. 2012;21(6):693-700.

7. Ganglio centinela positivo

Dra. Josepmilly Peña Colmenares (Coordinadora), Dr. José A. Muñoz, Dr. Gerardo Hernández, Dr. Carlos Núñez, Dra. Carmen López, Dr. Néstor Sánchez.

Resumen

La evidencia actual justifica el abandono de la disección axilar sistemática en mujeres con afectación limitada del ganglio centinela (GC) para disminuir la incidencia de efectos adversos (Linfedema, limitación de movimiento del miembro superior, dolor axilar) en un determinado grupo de pacientes, con uno o dos ganglios centinelas positivos, que serán sometidas a tratamiento preservador, esto origina cambios en la práctica clínica con una disminución de las complicaciones asociados a la disección axilar y mejoría en la calidad de vida sin disminución en la sobrevida. Sin embargo no todas las pacientes son candidatas a esta omisión de la disección axilar (DA), estudios en marcha como el INSEMA, SINADOR ONE, O EL POSNOAC, SOUNDTrial, nos terminaran de evaluar la omisión de la disección axilar en determinado grupo de pacientes. Las pacientes mastectomizadas o aquellas que reciben quimioterapia primaria constituyen parte de los objetivos de estudios actuales y a futuro. Una selección adecuada de las pacientes, incluye el diagnóstico histológico preciso, por lo que es indispensable un equipo multidisciplinario para el correcto tratamiento de las mismas. En conclusión, en axila clínicamente negativa con GC (+) hay una tendencia creciente a omitir DA, sobre todo en enfermedad ganglionar axilar de bajo volumen, eliminando así las complicaciones de la cirugía axilar sin ningún efecto adverso sobre la supervivencia.

Palabras claves: *ganglio centinela positivo, disección axilar.*

Introducción

La metástasis en un ganglio linfático podría ser el único sitio de diseminación, en especial en los tumores pequeños, o bien un marcador de enfermedad a distancia. La biopsia del ganglio centinela (GC) ha reemplazado la disección axilar (DA), lo que se ha traducido en una mejoría en la calidad de vida de las pacientes sin afectación ganglionar, disminuyendo la incidencia de alteraciones neurológicas. Tradicionalmente, la DA se ha considerado como el procedimiento estandarte en pacientes con GC positivo (+) para mejorar el control regional; sin embargo el tiempo y los ensayos clínicos han demostrado que un grupo significativo de estas pacientes no presentaran otros ganglios positivos durante el estudio de la grasa axilar.

Recomendaciones de anatomía patológica

El procesamiento intraoperatorio del GC es de vital importancia para el tratamiento posterior de las pacientes con carcinoma de mama y previo a la realización del mismo, se deberían cumplir ciertos requisitos para optimizar el procesamiento y sus posteriores resultados¹⁻⁴.

Para el adecuado examen intraoperatorio del GC deberían incluirse previamente en la solicitud:

- Diagnostico histológico del tipo o variante de carcinoma,
- Consignar el lado donde se realiza el procedimiento y tamaño de la lesión por estudios clínicos previos (ultrasonido/mamografía).
- Tratamiento neo-adyuvante recibido previamente.

Procedimiento técnico intraoperatorio

Los pasos estandarizados para el procesamiento adecuado del espécimen incluyen los siguientes¹⁻⁵:

- Retirar cuidadosamente el exceso de tejido adiposo para realizar una cuenta exacta de los nódulos.
- Consignar si hay marcaje por tinta o colorante superficial del o los nódulos evidenciados durante el estudio macroscópico.
- Contaje exacto del número de nódulos, los cuales se miden en sus dos dimensiones mayores consignadas en milímetros. Cada uno de los mismos se seccionará en fragmentos paralelos al eje mayor, a lo largo del mismo, en secciones de 2 milímetros.
- Estudio citológico por frotis por aposición o ras-pronta de cada uno de las caras de los fragmentos obtenidos, previo al congelamiento del tejido⁶⁻⁸.
- Congelamiento de cada una de las secciones, marcando el lado respectivo evaluado.
- Coloración con las técnicas convencionales disponibles en el laboratorio que proporcionen un resultado en corto tiempo.
- En las instituciones en donde esté disponible la técnica de inmunohistoquímica, se podrá utilizar citoqueratina AE1/AE3, o Citoqueratina 19, especialmente si el sub-tipo histológico se trata de carcinoma lobulillar^{4,5,9}.

Procesamiento técnico definitivo

Para el procesamiento definitivo del espécimen, los pasos a seguir son:

- Se deben consignar para estudio todos los ganglios linfáticos recibidos y de evidenciarse ganglios positivos durante el estudio microscópico previo (congelamiento) o macroscópicamente, deben incluirse en un cassette aparte.
- El resto de los fragmentos en los cuales se ha dividido el o los ganglios que macroscópicamente no tengan evidencia de metástasis o por el estudio previo de congelamiento deben incluirse completos, aparte para evaluación.
- Se incluirán en el bloque de parafina con las superficies de corte hacia abajo en el cassette para maximizar la evaluación del ganglio y evitar falsos negativos.

- d. Se realizarán cortes seriados (10 cortes) definitivos en parafina, seriados, con intervalo de 200 micras, según el tamaño del ganglio evaluado, para eliminar falsos negativos y colorearse con hematoxilina y eosina convencional^{1,5}.

Informe histopatológico

Debe consignarse el número de ganglios linfáticos totales evaluados y el número de ganglio (s) con metástasis siguiendo el protocolo del *American Joint Committee on Cancer*¹⁰⁻¹²:

1. Ganglio negativo a metástasis por hematoxilina-eosina.
2. Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis mayores a 2 mm).
3. En los casos con extensión tumoral transcapsular al tejido adiposo adyacente, se debe medir en milímetros la misma desde la capsula del ganglio afectado.
4. Ganglio positivo con micrometástasis de 0,2 mm hasta 2 mm de dimensión mayor y consignar si fueron detectadas por hematoxilina y eosina.
5. Ganglio positivo con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores a 0,2 mm).

Inmunohistoquímica

Este procedimiento no se debe realizar en casos con ganglio linfático positivo detectado durante el estudio histológico de rutina y en aquellos ganglios que son negativos inicialmente con corte congelado; donde el patólogo muestre una duda razonable sobre áreas de infiltración, se deberá solicitar inmunohistoquímica para descartar probable micrometástasis^{3-5,9}.

Técnicas de biología molecular

El método OSNA (por *One Step Nucleic Acid Amplification*) es una nueva técnica de detección de células tumorales en el ganglio linfático centinela; para ello se basa en una RT-LAMP (*reverse transcription loop-mediate isothermal amplification*), la cual consiste en una transcripción reversa del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de la citoqueratina 19 (CK-19)¹³⁻¹⁸. La RT-LAMP es un método de amplificación de genes, cuya utilidad ha sido demostrada previamente en virus¹³. Las muestras se homogenizan usando un tampón de lisis LYNOR-HAG y se introducen en el sistema automatizado de detección en tiempo real RD-100i (Sysmex Corp. Hyogo, Japón)¹³⁻¹⁴.

El número de copias de ARNm de CK19 se estima a partir del tiempo en que la curva de amplificación de la muestra exhibe un crecimiento exponencial y se calcula a partir de una recta patrón. Los resultados se visualizan en cuatro categorías diferentes, según las recomendaciones del fabricante¹³⁻¹⁵:

1. Macrometástasis: más de 5.000 copias de ARNm de CK19:++,
2. Micrometástasis: 250-5.000 copias: +
3. Células tumorales aisladas: 100-250 copias,
4. Negativo: menos de 99 copias,

Este método ha sido validado y estandarizado en diversos estudios¹³⁻¹⁵. El OSNA tiene numerosas ventajas: es un método rápido, semiautomatizado y estandarizado, que evalúa todo el ganglio linfático y permite cuantificar el número de copias de ARNm¹³⁻¹⁵. Pero se debe tener en cuenta que hay tumores de mama que no expresan CK19 o son heterogéneos; en estos casos, algunos autores recomiendan estudio del ganglio centinela mediante métodos convencionales¹⁴⁻¹⁹.

La aparición del OSNA ha generado una gran expectativa en la evaluación del GC puesto que nos aporta la estandarización diagnóstica, ya que nos suministra una valoración semicuantitativa del número de copias de ARN-mensajero de citoqueratina B-19, proteína muy específica del cáncer de mama. A pesar de ser utilizado en grandes centros diagnósticos internacionales que tienen una adecuada evolución tecnológica, sobre todo en Europa; este método actualmente no está disponible en Venezuela. Cabe destacar que dentro de los grupos y consensos internacionales que estudia la problemática del cáncer de mama, esta técnica no ha demostrado unanimidad para ser catalogada como método aplicable de forma convencional en el estudio de esta patología.

Implicaciones terapéuticas

En los últimos años los cambios conceptuales introducidos por los diferentes ensayos clínicos y estudios de observación han producido una disparidad de criterios respecto a la actitud terapéutica frente al diagnóstico de GC+. Los estudios que a continuación mencionamos como: ACOSOG Z0011²⁰, el ensayo italiano de Galimberti et al (IBCSG 23-01)²¹ y el ensayo español AATRM 048²², fueron aleatorizados, multicéntricos y prospectivos. Todos ellos coinciden que la observación en mujeres con afectación micrometastásica del GC o la afectación macrometastásica de 1 o 2 GC obtiene una sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) similar a la DA, lo que traduciría una omisión de la DA, sobre todo en enfermedad ganglionar axilar de bajo volumen.

Preservación mamaria

Los resultados del estudio del Colegio Americano de Cirujanos Oncólogos (ACOSOG) Z0011²³ demostraron que no hubo diferencia significativa en la recurrencia loco-regional para pacientes con GC+. Aleatorizaron un grupo a disección axilar y otro solo a GC. Las pacientes con tumores T1 (0-2cm) y T2 (>2-5cm), fueron tratadas con cirugía conservadora (CC), irradiación total de la mama y terapia sistémica adyuvante. Los resultados a largo plazo de incidencia acumulada de recurrencia nodal a los 10 años fue de 0,5% en el grupo de la disección axilar y 1,5% en el grupo de GC solo (sin DA). Cabe destacar que esto corresponde a un grupo seleccionado de pacientes, donde más del 60% eran mayores de cincuenta años, el 82,8% tenían receptores de estrógeno positivo y el 70,5% tenían tumores hasta 2 centímetros en su diámetro mayor (todas estas pacientes correspondieron al grupo aleatorizado de GC+ que no recibió DA).

En cuanto al tamaño del tumor, la mayoría de las publicaciones incluyen tumores T1 y T2; sin embargo cuando se revisan los diferentes ensayos clínicos, estudios de observación o algunos consensos nacionales como el español, más del 90 % incluyen tumores de hasta 3 cm de diámetro^{21, 23-24}. Las Guías Clínicas de la Sociedad Americana de Oncología America^{5,26}, así como las *Guías National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*²⁷ adaptaron esta estrategia de omitir la DA en pacientes de bajo riesgo axilar, que sean tratadas con CC+ radioterapia externa (RTE) total convencional fraccionada a la mama, y adyuvancia

En la actualidad ya existen informes con más de 7.000 paciente y 45 meses de seguimiento, donde la recidiva axilar varía de 0 a 7% en pacientes con GC+ sin DA²⁸.

El GC+ sin DA ofrece un excelente control regional para un grupo seleccionado de pacientes con cáncer de mama temprano a quienes se le realizará: tratamiento conservador de la mama (mastectomía parcial oncológica más biopsia transoperatoria por corte congelado de márgenes, debidamente referido más radioterapia total a la mama) y terapia sistémica adyuvante²³.

Se recomienda omitir la DA en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante; tumores hasta 3 cm en su diámetro mayor, receptores estrógenos positivos (RE+), sin invasión linfovascular, grado nuclear I-II quienes recibirán un tratamiento conservador de la mama (deben recibir radioterapia total a la mama) más tratamiento adyuvante (hormonoterapia y/o quimioterapia en base a la inmunohistoquímica).

En resumen las pacientes con 1- 2 GC (+) → CC+RTE total a la mama → NO disección axilar.

Mastectomía total (MT)

En los estudios de Gannan y colaboradores²⁹, IBCSG 23-01²¹ y AMAROS³⁰ se realizó mastectomía con GC positivo en solo el 33,1%, en el 9%, y 18%, respectivamente; esto significa que un pequeño número de pacientes de estos estudios fueron sometidos a mastectomía con GC+ y no a todos se les realizó DA; no obstante se desconoce si los hallazgos de estos ensayos puedan aplicarse o extrapolarse a las pacientes mastectomizadas con GC+. Sin embargo, las publicaciones en las cuales las pacientes mastectomizadas con GC+ se les omite la DA y no reciben radioterapia, a la data de hoy resultan insuficientes³¹. Por lo que se hace indispensable futuras investigaciones.

En Holanda se inició un estudio multicéntrico controlado aleatorizado 2013-07 con pacientes sometidas a mastectomía total (MT)+GG+, a las cuales se les realizara tratamiento axilar completo (DA vs RTE) versus observación donde se evaluará la recurrencia regional a los cinco y a los diez años, así como sobrevida libre de enfermedad (SLE), sobrevida global (SG) y calidad de vida³².

Hasta obtener nueva evidencia de estudios aleatorizados, no se recomienda la omisión de la disección en estas pacientes.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica estableció en sus recomendaciones que las pacientes con Ca de mama temprano con uno o dos GC positivos que sean sometidas a mastectomía debe realizarles la DA^{25,26}.

En conclusión, pacientes con GC (+) Planificados para Mastectomía → DA.

Posneoadyuvancia

La utilidad del GC posterior a la quimioterapia ha sido cuestionada, porque la mayoría de los datos disponibles provienen de pequeñas series reportadas donde los falsos negativos (FN) variaron de 7 % a 29%³³. Los resultados para pacientes con ganglios positivos que se hacen negativos después de recibir quimioterapia no han sido investigados; sin embargo la mayoría de estos estudios no son multicéntrico ni aleatorizados²⁵.

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)²⁶ 2016, en pacientes que reciben terapia sistémica neoadyuvante o preoperatoria, actualmente se encuentran con evidencia intermedia y recomendación moderada para ofrecer este procedimiento (GC) en pacientes con cáncer de mama; no obstante todavía no se han establecido recomendaciones de tratamiento de GC+ posterior a la quimioterapia primaria, es decir no se recomienda omitir la DA en este tipo de pacientes.

En resumen, las pacientes con GC(+) que reciban neoadyuvancia → DA.

Radioterapia

Las investigaciones vienen sustentando que en aquellas pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas, cuyo GC sea positivo, la radioterapia externa que incluya los ganglios linfáticos axilares puede ser un tratamiento equivalente a la DA y con menor morbilidad. Ésta propuesta tiene el suficiente peso para que en las recomendaciones de consenso del *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN del 2016²⁷, ya se planteaba que la DA pudiera omitirse en aquellas pacientes que cumplieran todas las siguientes premisas: tener una lesión T1 o T2, con uno o dos GC positivos, sometidas a una cirugía conservadora, con radioterapia externa prevista, sin quimioterapia previa.

La Organización Europea para la Investigación y tratamiento del Cáncer (EORTC por sus siglas en inglés) presentó un estudio llamado "*Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023)*"³⁴ donde se compararon los resultados en cuanto a control local de las pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas con GC+ tratadas con DA contra aquellas en las cuales no se hizo la DA y solo se

irradió el drenaje linfático axilar, evaluando la tasa de recurrencia axilar a los 5 años. Las pacientes fueron seleccionadas entre los años 2001 a 2010, T1 y T2 que tuviesen clínicamente los ganglios negativos. La edad mediana de las pacientes fue 56 años, el tamaño medio del tumor fue de 17 mm. A las pacientes con GC+ se les asignó al azar para recibir DA, 744 pacientes, o radioterapia externa (RTE) 681 pacientes, que incluyó los tres niveles axilares y la Fosa Supraclavicular (FSC). El 91% de las pacientes recibió terapia sistémica adyuvante.

El criterio primario fue la tasa de recurrencia local a los cinco años. No hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento con respecto a la SG y la SLE. En este trabajo se evaluaron varios parámetros de calidad de vida entre ellos el linfedema, este último se presentó con una diferencia significativa en el grupo de la DA a los 5 años: 28% en DA, 14% en RTE, ($p < 0,0001$), concluyendo que la DA y RTE después de un GC+ pueden proporcionar un excelente y comparable control regional.

En el estudio del Colegio Americano de Cirujanos Oncológicos (ACOSOG Z0011)³⁵, no hubo diferencias en la SLE ni en la SG. Aunque las tasas bajas de recurrencia axilar se atribuyeron inicialmente a la cobertura axilar por campos tangenciales y la terapia sistémica, la evaluación reciente de los campos de radioterapia de un subconjunto de pacientes de ensayo complica la interpretación de estos resultados³⁶.

La revisión de los registros de los 228 pacientes con registros detallados disponibles demostró que el 18,9% recibió radioterapia a los ganglios usando tres o más campos. Sin embargo, el uso de un campo nodal dirigido no difirió entre los 2 brazos de tratamiento. Dentro del grupo que recibió radioterapia nodal dirigida, hubo una tendencia que sugiere que el tratamiento con un campo de refuerzo axilar posterior, típicamente diseñado para cubrir completamente la axila, fue más común en pacientes que recibieron disección del GC solamente (57% vs 27%, respectivamente, $p = 0,066$). La mayor probabilidad de recibir irradiación nodal dirigida fue en aquellos pacientes con mayor afectación ganglionar.

En el 52,6% de los pacientes aleatorizados al brazo GC y en el 50,0% en el brazo DA se utilizaron campos de radioterapia tangencial alta, definidos en este estudio como el borde de la tangente craneal a 2 cm de la cabeza del húmero. Dada la variabilidad en los campos de radioterapia, es problemático sacar conclusiones sobre la necesidad de campos tangenciales altos o irradiación nodal dirigida mediante el uso de un tercer campo. Sin embargo, es probable que para alguna proporción del grupo GC solo la radioterapia axilar contribuyera a las bajas tasas de recurrencia regional. Al analizar los datos actuales encontramos que en los pacientes de alto riesgo podrían beneficiarse de la DA, a pesar de ser elegibles para Z0011 y AMAROS, debido a que es necesario estudios adicionales para identificar este subconjunto. En contrapo-

sión, hay evidencia creciente que muestra un beneficio para la radioterapia nodal integral en mujeres con una afectación nodal limitada. Esto se refuerza no sólo por los datos de MA.20 y EORTC 22922, sino también por el meta análisis de la terapia de postmastectomía por el Grupo de Colaboradores del *Early Breast Cancer Trialists*³⁷. Es necesario ampliar los detalles de las características del paciente y del tumor, incluyendo invasión del espacio linfovascular, grado, edad y carga de tumor de metástasis axilar, lo cual ayudará a identificar subgrupos de pacientes que se beneficiarían de un esquema de tratamiento u otro.

Un aspecto crucial relacionado a la radioterapia es la variabilidad que puede encontrarse entre un tratamiento y otro. Desde hace décadas en radioterapia se ha trabajado en pro de lograr tratamientos más coherentes a la necesidad médica del paciente, con mejores bases científicas y buscando una estandarización válida para las distintas situaciones, cuyos aspectos no solo incluyen al paciente, sino a las posibilidades tecnológicas, capacidad de atención, formación del personal, entre otras. No es el objetivo de esta guía ahondar en las técnicas de tratamiento. Sin embargo es necesario señalar que cada centro de Radioterapia es responsable de la adecuación de sus técnicas de tratamiento a aquellos estándares que han permitido lograr resultados como los descritos en estudios de alto nivel de impacto en la toma de decisiones oncológicas. Los estudios mencionados tuvieron desde varios aspectos verificaciones en cuanto a la homogeneidad de los tratamientos radiantes, lo cual les otorgó un nivel de confianza mayor, utilizando fraccionamientos y dosis estándar.

En resumen, pacientes con GC (+) la radioterapia proporciona un excelente y comparable control regional con menor tasas de efectos adversos.

Conclusiones

- En axila clínicamente positiva, la DA tiene indicación formal.
- En axila clínicamente negativa con GC (+) hay una tendencia creciente a omitir DA, sobre todo en enfermedad ganglionar axilar de bajo volumen, eliminando así las complicaciones de la cirugía axilar sin ningún efecto adverso sobre la supervivencia.
- Se recomienda que las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante; con uno o dos ganglios linfáticos centinelas positivos; tumores hasta 3 centímetros en su diámetro mayor, RE (+), sin invasión linfovascular, grado nuclear I-II quienes recibirán un tratamiento conservador de la mama (deben recibir radioterapia total a la mama) más tratamiento adyuvante (hormonoterapia y/o quimioterapia en base a la inmunohistoquímica), se omita la disección axilar.
- La DA debe efectuarse en pacientes con Ca de mama temprano, con uno o dos ganglios centinelas positivos que sean sometidos a mastectomía.
- Pacientes con GC(+) que reciban neoadyuvancia deben realizarle DA.
- La irradiación de la axila es una opción terapéutica válida.

Referencias bibliográficas

1. Lester SC, Bose S, Chen Y-Y, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1515–1525.
2. Carroll PA, O'Mahony D, McDermott R, Boyle T, Dunne B, Kennedy MJ et al. Perioperative diagnosis of the positive axilla in breast cancer: a safe, time efficient algorithm. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37; 205–10.
3. Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Mazzarol G. Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in patients with early-stage breast carcinoma: Current and resolving controversies on the basis of the European Institute of Oncology experience. *Virchows Arch.* 2006: 241-7.
4. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014; 32; 1365–83.
5. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Mod.Pathol.*2010; 23(Suppl. 2); S26–S32.
6. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS 3rd. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12; 173–80.
7. Memar B, Sadeghi R, Ayati NK, Aledavood SA, Tghizadeh A, Naseri S, et al. The value of touch imprint cytology and frozen section for intra-operative evaluation of axillary sentinel lymph nodes. *Pol J Pathol.* 2010; 61; 161–65.
8. Van Diest PJ, Torrenge H, Borgstein PJ, Pijpers R, Bleichrodt RP, Rahusen FD et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999; 35; 14–18.
9. Chao C. The use of frozen section and immunohistochemistry for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am. Surg.* 2004; 70; 414–419.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. *The AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York, USA: Springer; 2010.
11. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer.*2003; 90: 2740-41.
12. Cserni G, Amendoeira I, Bianchi S, Chmielik E, Degaetano J, Faverly D, et al. Distinction of isolated tumour cells and micrometastasis in lymph nodes of breast cancer patients according to the new tumour node metastasis (TNM) definitions. *Eur J Cancer* 2011;47:887–94.
13. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, lwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13:4807-16.
14. López M, Ruiz N, Soler M, Pla M, Quetglas C, Pérez J, et al. Estudio comparativo entre el método One step nucleic acid amplification y el método convencional en la estadificación en cáncer de mama: un aumento en la detección de micrometástasis. *Rev Senol Patol Mamar* 2016; 29:143-49.
15. Schem C, Maass N, Bauerschlag D, Carstensen M, LöningT, Roder C et al. One-step nucleic acid amplification a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. *Virchows Arch.* 2009;454:203-10.
16. Feldman S, Krishnamurthy S, Gillanders W, Gittleman M, BeitschPD, Young PR, et al. A novel automated assay for the rapid identification of metastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. *Cancer.* 2011;117:2599-607.
17. Terada M, Niikura N, Tsuda B, Masuda S, Kumaki N, Tang X, et al. Comparative study of the one-step nucleic acid amplification assay and conventional histological examination for the detection of breast cancer sentinel lymph node metastases. *Tokai J Exp Clin Med.* 2014;39: 122-7.
18. Guillen M, Carrasco L, Cháves A, Campillo A, Carrillo A, Aguayo-A JL. One-step nucleic acid amplification (OSNA) assay for sentinel lymph node metastases as an alternative to conventional postoperative histology in breast cancer: A cost-benefit analysis. *Cir Esp.* 2011;89:456-62.

19. Brambilla T, Fiamengo B, Tinterri C, Testori A, Grassi MM, Sciarra A, et al. One step nucleic acid amplification in breast cancer sentinel lymph node: A single institutional experience and a short review. *Front Med.* 2015; 2: 37.
20. Giuliano A, Hunt K, Ballman K, Beitsch P, Whitworth P, Blumencranz P, et al. Axillary Dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2011;305:569-75.
21. Galimberti V, Cole B, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P. IBCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol.* 2013 ; 14: 297–305.
22. Sola M, Alberro J, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node. micro-metastasis: Final Results from the Multicenter Clinical Trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:120–7.
23. Giuliano A, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth P, Blumencranz P et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2016;264 : 413-20.
24. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol* 2014;47: 22-32.
25. Lyman G, Temin S, Edge S, Newman L, Turner R, Weaver D, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2014;32:1365-83.
26. Lyman G, Somerfield M, Bosserman L, Perkins C, Weaver D, Giuliano A. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2016;34:1-6.
27. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 2.2016). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf. Accessed March 10, 2017.
28. Francissen C, Dings P, Dalen T, Strobbe L, Van Laarhoven H,W, de Wilt J. Axillary recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: A review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4140–49.
29. Gannan E, Khoo J, Nightingale S, Suhardja T, Lippey J, Keane H et al. Management of early node-positive breast cancer in Australia: A Multicentre Study. *Breast J.* 2016;22:413–419.
30. Donker M, VanTienhoven G, Straver M, Meijnen P, Van de Velde C, Mansel R, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;12:1303-10.
31. Milgrom S, Cody H, Tan L, Morrow M, Pesce C, Setton J et al. Characteristics and outcomes of sentinel node–positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3762–70.
32. Van Roozendaal L, HW de Wilt J, Van Dalen T, Van der Hage J, Strobbe L, Boersma L et al. The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07). *BMC Cancer.* 2015;15:610.
33. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B et al; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node–positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455–1461.
34. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1303-10.
35. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients

- with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252:426-32.
36. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:3600-6.
 37. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383: 2127-35.

8. Diagnóstico y tratamiento del estadio temprano del cáncer de mama

Alberto Contreras Silva (Coordinador); Dra. María Inés Attianese, Dra. Doris Barboza, Dr. Ricardo Ravelo Pagés, Dr. José Prince Duno, Dr. Jorge Uribe.

Resumen

El cáncer de mama constituye uno de los principales problemas de salud en la mayoría de los países occidentales ya que es una de las formas más frecuentes de cáncer en la mujer y una de las principales causas de muerte. Es el tumor maligno de mayor incidencia y mortalidad entre las mujeres. Detectarlo precozmente mediante mamografía, ecografía, resonancia magnética y otros estudios complementarios que resulten en la utilización de los recursos terapéuticos apropiados antes de su propagación o metástasis, se traduce en disminución de la mortalidad, aumento en la curación y de la supervivencia de la enfermedad. El cáncer de mama temprano, según la definición por la *American Cancer Society* (ACS) y la Guía del *National Cancer Comprehensive Network* – (NCCN), se refiere a la enfermedad *in situ*, estadios I, II y IIIa. El cáncer *in situ* será tratado en el capítulo respectivo

No hay diferencia en la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama temprano que son sometidas a mastectomía o a cirugía conservadora más radioterapia. Sin embargo la realización de mastectomías totales con o sin reconstrucción inmediata, como procedimiento alternativo, sigue observándose frecuentemente en todos los países a pesar de que la evidencia científica disponible con seguimiento a largo plazo es contundente. El advenimiento de la biopsia de ganglio centinela, lo cual permite una linfadenectomía selectiva con invasión mínima de la axila (Capítulos 7 y 8), ha demostrado en cáncer temprano de mama que la disección ganglionar extensa no es necesaria y que solo aumenta las complicaciones y secuelas del tratamiento quirúrgico. La terapia neoadyuvante (Capítulo 14) favorece la realización de cirugía preservadora. La radioterapia tiene un papel fundamental en el manejo del cáncer de mama y el uso de la radioterapia adyuvante está indicada en la mayoría de los casos de la cirugía preservadora y en situaciones específicas posterior a la mastectomía total o radical, sólo podrá ser omitida dentro de estrictos protocolos de investigación.

Palabras claves: *cáncer temprano, mamografía, mastectomía, cirugía conservadora, radioterapia.*

Introducción

El cáncer de mama constituye uno de los principales problemas de salud en la mayoría de los países occidentales ya que es una de las formas más frecuentes de cáncer en la mujer y una de las principales causas de muerte. Es una enfermedad prevalente con implicaciones en todas las esferas de la vida de las pacientes, por lo que debe conocerse en profundidad para optimizar la atención con los mejores recursos disponibles.

En este capítulo se revisan y discuten ciertos aspectos relacionados con el tema y agrupado en los siguientes ítems:

1. Definiciones y Epidemiología
2. Metodología diagnóstica
3. Tratamiento quirúrgico
4. Indicaciones para el uso de la radioterapia

1. Definiciones y Epidemiología

En la década de los sesenta se empezó a estudiar la posibilidad de cribar la población femenina, mediante mamografía, para detectarlo precozmente y de esta manera disminuir la mortalidad, aumentar la curación y la supervivencia de la enfermedad, utilizando los recursos terapéuticos disponibles antes de su propagación o metástasis. Tras unos primeros estudios que confirmaron su efectividad, en la actualidad y desde hace ya 15 años, la comunidad científica y la sociedad entera asiste a un debate sobre el balance entre riesgos y beneficios de los programas poblacionales de detección precoz¹ del cáncer de mama (DPCM).

El cáncer de mama representó casi un 25 % de los cánceres diagnosticados en mujeres para 2012, es decir, 1,7 millones de nuevos casos². En los Estados Unidos de América, es la forma de cáncer (no cutáneo) más frecuentemente diagnosticado y la segunda causa de muertes por cáncer en la mujer³. Su incidencia se incrementa con la edad y la probabilidad de que una mujer desarrolle cáncer de mama es de 1 por 69 en la década de los 40 años (40s), de 1 por 38 en sus 50s y 1 por 27 en los 60s. Sin embargo hemos visto con preocupación como el cáncer de mama comienza a tener presencia en mujeres menores de 40 años. Los datos sugieren que la incidencia se ha estabilizado en los últimos años, habiendo disminuido la mortalidad desde 1990 debido, tal vez a diversos factores incluida la pesquisa.

Hasta el momento actual, la posibilidad de cambiar la historia natural del cáncer de mama se ha basado en la prevención secundaria, dado que los principales factores de riesgo conocidos (edad, sexo, antecedentes familiares y personales, menarquia precoz, menopausia tardía) no se pueden modificar. En el capítulo 1 de esta obra se trata lo relacionado a la pesquisa. Nos vamos a referir en el presente capítulo a lo relacionado con el llamado “Cáncer de

mama Temprano". Según la definición del término por la *American Cancer Society* (ACS) y la Guía del *National Cancer Comprehensive Network* – (NCCN)⁴ se trata de la enfermedad:

- Estadio I = T1N0M0
- Estadio IIA = T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0
- Estadio IIB = T2N0M0, T3N0M0
- Estadio IIIA = T3N1M0

Sin embargo, esta definición del NCCN debe ser interpretada con cuidado, pues aunque señala que se trata de un cáncer temprano, se refiere al hecho, de que no se hayan descubierto metástasis en la exploración clínica o exámenes paraclínicos, pero evidentemente una lesión mayor de 5 cm o más, con ganglios positivos como sería como un T3N1M0, debe ser tratada previamente, para reducir su tamaño y poder intentar una cirugía preservadora. Aunque incluyen también el carcinoma *in situ* el cual será tratado en el capítulo respectivo de esta guía.

2. Metodología diagnóstica

Ante el diagnóstico definitivo de carcinoma infiltrante de la mama para clasificar al paciente en los estadios antes mencionados (I,II,IIA) procedemos a realizar el siguiente protocolo de trabajo:

- Historia clínica y examen físico.
- Inmunohistoquímica del material de biopsia.
- Mamografía.
- Ecografía de mamas.
- Resonancia magnética de mamas (Opcional).
- Hematología completa, perfil de función hepática.
- Radiografía de tórax.

2.1. Desempeño de los estudios imagenológicos en el diagnóstico

La mamografía constituye el método de elección de la evaluación en el cáncer de mama. Su sensibilidad varía entre el 77-95%, con una especificidad en torno al 95%, aunque variable según los autores⁵. Tanto la sensibilidad como la especificidad disminuyen en mujeres jóvenes o en aquellas con mamas más densas. Esta variabilidad depende en parte de la experiencia del radiólogo que evalúa la prueba. Su interpretación es una labor compleja, ya que la presentación radiológica del cáncer de mama es variable y algunas lesiones requieren un nivel alto de entrenamiento y especialización para poder ser detectadas.

En los últimos años, y de forma progresiva, la mamografía digital está reemplazando a la analógica. Ofrece algunas ventajas, como ser la disminución de la dosis de radiación, reducción de la tasa de repeticiones, mayor facilidad

para comparar con estudios anteriores y existencia de herramientas que mejoran la detección (manipulación del contraste, zoom y sistemas de detección asistida por computador)⁵.

La ecografía (ECO) es un método complementario a la mamografía y nunca la sustituye en la pesquisa por sus limitaciones. Su realización por médicos adecuadamente entrenados, en particular radiólogos-mastólogos expertos, consigue valorar mejor determinados hallazgos mamográficos, otorgando un mejor grado de sospecha. También permite detectar lesiones adicionales (Mamografía negativa y lesión palpable o mama densa)^{6,7}.

La adecuada utilización del ultrasonido mamario en combinación con una apropiada mamografía, ha permitido la identificación como pesquisa de una mayor cantidad de lesiones subclínicas, más que con cualquier otro método. Es por ello que el Colegio Americano de Cirujanos de Mamas, insiste en la necesidad de que sus afiliados, independientemente de su especialidad, manejen de manera adecuada el ultrasonido y lo integren a la mamografía.

La Resonancia Magnética (RM) es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico precoz del cáncer de mama en aquellas mujeres con mamas densas e implantes de mama, y es la exploración complementaria a la mamografía en el estudio de mujeres de alto riesgo⁸.

La tomosíntesis, aprobada por la *Food and Drugs Administration* (FDA) en febrero de 2011, ha conseguido mejorar la sensibilidad diagnóstica y reducir la tasa de segundas exploraciones en determinados tipos de mamas, como en las que son muy densas, donde la mamografía presenta limitaciones (sensibilidad próxima al 48% de mamografía en estos casos). Es capaz de detectar nódulos y distorsiones de la arquitectura que la superposición de imágenes en la mamografía convencional puede ocultar, o bien descartar alteraciones inicialmente sospechosas⁹. Esta nueva tecnología consiste en la realización, con un mamógrafo digital especialmente adaptado para ello, de una serie de imágenes radiográficas de la mama (al menos 15), desde diferentes ángulos siguiendo un movimiento circular en arco, en aproximadamente 11 segundos. Simultáneamente, el equipo realiza una mamografía digital convencional, procesando en 3 o 4 segundos toda la información y con reconstrucción en 3D de los cortes adquiridos. Las imágenes obtenidas en los múltiples cortes pueden ser visualizadas de manera individual o de forma secuencial en modo dinámico tipo «cine» en la estación de trabajo⁸. La dosis de irradiación que recibe la paciente (proyección de 2D más las 15 de 3D) no supera las establecidas en la *Mammography Quality Standards Act* y suma un total que oscila entre los 2,4 y los 2,7 mGy (valores en línea con las recomendaciones del protocolo de control de calidad para mamografía digital)⁹.

Indicaciones para la realización de Resonancia Magnética Mamaria (RMM)

La RMM es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico precoz del cáncer de mama en aquellas mujeres con implantes de mama, y es complementaria a la mamografía en el estudio de mujeres de alto riesgo⁷.

En las pacientes con mutación probada en BRCA1, BRCA2, TP53 o PTEN, o no probada con historia familiar o riesgo personal mayor a 20 % o 25 % de acuerdo con los modelos de riesgo se puede utilizar junto con la mamografía, para la pesquisa de pacientes de alto riesgo de 30 a 69 años^{10,11,12}. No existen estudios que demuestren que la mamografía de cribado reduce la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, como si se evidencia en la población general, siendo la sensibilidad de la RMM más del doble que la de la mamografía sola y oscila entre 71 % a 100 %^{6,11}.

La RMNM también se utiliza para diagnóstico del cáncer de mama en pacientes que hayan recibido tratamiento con radioterapia en tórax entre los 10 a 30 años (ejemplo, por enfermedad de Hodgkin).

Hay insuficiente evidencia para recomendar su uso de rutina en lesiones de riesgo, tales como: carcinoma lobular *in situ* (LCIS), hiperplasia ductal atípica o hiperplasia lobulillar atípica así como también en pacientes con mamas densas y en pacientes con historia personal de cáncer de mama, que incluye el carcinoma ductal *in situ*.

La RMM se puede utilizar para identificar y diferenciar la enfermedad residual en pacientes cuyo reporte anatomopatológico que demuestra márgenes positivos, así como también recidiva de la cicatriz posquirúrgica o post-radioterapia no determinada por otros métodos de imágenes^{13,14,15}.

Igualmente la RMM se ha empleado antes, durante o después de la quimioterapia neoadyuvante para evaluar la respuesta al tratamiento (alta especificidad pero baja sensibilidad) y la extensión de la enfermedad residual. Indicada en pacientes con Cáncer de mama en las que se esté considerando cirugía preservadora. También en Pacientes con sospecha de recidiva tumoral y en casos de pacientes con adenopatías axilares con tumor primario desconocido.

La utilización de la RMM en caso de pacientes con cáncer de mama, identificará un grupo de pacientes donde reporta el estudio, lesiones adicionales al tumor primario conocido, en esos casos está indicado lo que se ha llamado el Ultrasonido Mamario Direccional, que busca las lesiones en aquellas zonas donde la RMM señala una alteración de sospecha. La biopsia ecoguiada de esas lesiones, cuando son identificadas al ultrasonido, permite la identificación de lesiones multicéntricas, multifocales o en la mama contralateral.

Otros estudios complementarios

La realización de otros estudios como tomografía de tórax y/o abdomen, ecosonografía hepática, gammagrama óseo, tomografía con emisión de positrones (PET) estaría solo indicado ante la sospecha de probable extensión a distancia de la enfermedad, cuando se presenten alteraciones de los exámenes indicados a considerar en particular en estadio IIIA.

3. Tratamiento quirúrgico

Comprende varias estrategias que se describen a continuación:

3.1. Cirugía conservadora

Se considera la alternativa de elección en la mayoría de los pacientes que así lo deseen, donde después de una adecuada evaluación, ya sea de la relación de tamaño de tumor y la mama, de su clasificación molecular, de la forma como se presente el tumor a las imágenes que se le han realizado, así como de una revisión del resultado final del tratamiento neoadyuvante, se considere que la preservación del seno es posible, obteniendo en el informe de patología que los márgenes están libres. Será una información necesaria que aporte el cirujano especialista de las alternativas quirúrgicas valederas en cada caso, después de haber revisado las imágenes con los imagenólogos. Las tasas de control local general están por encima del 90% a los 10 años, y debe ser realizado con criterio oncológico y estético por cirujanos debidamente calificados. El uso de la radioterapia adyuvante está indicada en la mayoría de los casos y sólo podrá ser omitida dentro de estrictos protocolos de investigación.

La efectividad y seguridad oncológica de la cirugía preservadora en el cáncer de mama, ha sido bien validada desde los años 80 del siglo pasado. Existen por lo menos seis estudios prospectivos y aleatorios algunos con seguimiento de más de 20 años donde se demuestra que no hay diferencia en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama temprano que son sometidas a mastectomía o a cirugía conservadora más radioterapia¹⁶, sin embargo la realización de mastectomías totales con o sin reconstrucción inmediata, como procedimiento alternativo, sigue observándose frecuentemente en todos los países, a pesar de que la evidencia científica disponible con seguimiento a largo plazo es contundente¹⁶. Las razones que han tratado de explicar este fenómeno son diversas y abarcan desde la carencia de cirujanos especializados y de equipos multidisciplinarios, acceso restringido a estudios imagenológicos especializados, la deficiente actualización en las técnicas de reconstrucción así como la no disponibilidad de radioterapia y el deseo de la paciente en algunos casos¹⁷.

El diagnóstico preoperatorio preciso permite la mejor planificación del tratamiento preservador. Las biopsias con aguja gruesa guiadas por imágenes han demostrado ser el método más eficiente, ya que no sólo aportan el diag-

nóstico histológico, sino también permiten determinar el perfil inmunohistoquímico del tumor en cuestión, lo que ayuda a establecer la estrategia terapéutica global. No está recomendado desde ningún punto de vista la biopsia operatoria para extraer el tumor o parte de él, a objeto de la identificación histológica. Igualmente la obtención de imágenes de alta resolución con mamografía digital, tomosíntesis, ecografía, resonancia magnética y mamografía con contraste, permiten descartar la existencia de lesiones multifocales o bilaterales^{18,19}.

En el caso de lesiones no palpables, la localización previa de la misma mediante ultrasonido o radiología es imprescindible, y permite la extirpación inequívoca del tumor, las microcalcificaciones o las distorsiones presentes. En lesiones difícilmente palpables o complejas desde el punto de vista de las imágenes, también es recomendable utilizar la localización prequirúrgica, para evitar resecciones incompletas que comprometan el control local de la enfermedad y obliguen a una reintervención. La comprobación mamográfica e histológica de la resección completa de estas lesiones, forma parte integral del protocolo de la localización²⁰. Esto se realiza mediante radiografías de la pieza quirúrgica, debidamente señalados sus márgenes y preferiblemente dentro de equipos que mediante coordenadas alfa-numéricas, permitan la localización e identificación de la lesión y sus márgenes radiológicos, este procedimiento debe realizarse durante la intervención quirúrgica y el cirujano debe ser informado por el imagenólogo del resultado adecuado o no de la extirpación.

El advenimiento de la biopsia de ganglio centinela, permite una linfadenectomía selectiva con invasión mínima de la axila (Capítulos 7 y 8), ha demostrado en cáncer temprano de mama que la disección ganglionar extensa no es necesaria y que solo aumenta las complicaciones y secuelas del tratamiento quirúrgico²¹. Por tanto, cuando hoy en día hablamos de Cirugía Preservadora nos referimos a la realización de una tumorectomía o lumpectomía amplia más biopsia de ganglio centinela axilar, sin embargo la disección axilar o la radioterapia a la axila están recomendadas en la mayoría de las pacientes con metástasis ganglionares demostradas, ya que mejora de manera significativamente, la sobrevida y el intervalo libre de enfermedad²². En Venezuela solemos utilizar el término Mastectomía Parcial Oncológica en lugar de tumorectomía, ya que describe mejor las intenciones del procedimiento quirúrgico.

3.2. Cirugía preservadora luego de quimioterapia neoadyuvante

La terapia neoadyuvante (ver capítulo 14) favorece la realización de la cirugía preservadora; sin embargo se deben hacer ciertas consideraciones al respecto. Las decisiones deben ser tomadas por el equipo multidisciplinario tratante, tomando en cuenta el tamaño inicial de la lesión; el grado de respuesta observada y documentada mediante imágenes y el deseo expreso de la paciente, quien debe ser debidamente informada de los riesgos y beneficios.

Indicaciones para cirugía preservadora:

- Buena relación tumor/mama.
- Posibilidad de recibir radioterapia.
- Deseo de la paciente.
- Paciente controlable mediante el seguimiento.

Contraindicaciones para cirugía preservadora:

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo • Irradiación previa • Márgenes positivos persistente • Resultado estético insatisfactorio 	<ul style="list-style-type: none"> • Multicentricidad • Microcalcificaciones extensas • Mamas Pequeñas • Enfermedades del colágeno (Esclerodermia) • Falla de respuesta a la neoadyuvancia (Tamaño de tumor: 5 cm o más)

Técnica

1. Resección de la masa tumoral con márgenes sin evidencia de lesión neoplásica, en un solo fragmento.
2. Orientación con suturas y/o clips de la pieza quirúrgica, para evaluación intraoperatoria por parte del patólogo de la amplitud de los márgenes, según el tipo de lesión.
3. Ampliación de los márgenes de resección en caso de considerarlos cercanos o insuficientes.
4. Marcaje del lecho tumoral con clips radiopacos, para la orientación por parte del radioterapeuta y del radiólogo, tanto en el tratamiento adyuvante, como en el seguimiento de la paciente^{20,23,24}.
5. Manejo de la pieza quirúrgica según el tipo de lesión (ver capítulo 4).
6. Disección axilar a nivel ganglionar I y II y/o biopsia del ganglio centinela según los criterios ya mencionados (ver capítulos 7 y 8).

En caso de tumores superficiales es conveniente reseca la piel suprayacente y, si el tumor está ubicado en los planos medio o profundo incluir la fascia muscular. La remodelación y cierre por planos de la mama mejora el resultado estético obtenido y disminuye las complicaciones más frecuentes como son: hematomas, seromas e infecciones. La utilización de drenajes aspirativos, generalmente no es necesaria, sin embargo debemos considerarla cuando se moviliza gran cantidad de glándula²⁵.

La introducción de técnicas oncoplásticas (ver capítulo 13) ha permitido reseca mayor volumen de tejido, mediante grandes incisiones y patrones de cirugía plástica con movilización de colgajos glandulares, obteniendo mejores resultados estéticos finales. Debemos considerar usarlas siempre que el volumen a reseca sea mayor del 20% del volumen glandular total y en ciertas lo-

calizaciones tumorales donde se espera un peor resultado cosmético tales como la región central y los cuadrantes internos^{26,27,28,29,30}.

3.3. Mastectomía radical o mastectomía total

En un grupo de pacientes que aun estando en estadios precoces de la enfermedad mamaria corran riesgo de fracaso terapéutico después del tratamiento conservador se debe considerar de manera precisa la realización de la resección total de la glándula mamaria, con o sin disección ganglionar de la axila, como alternativa quirúrgica basándose en la probabilidad de una recidiva local^{31,32}.

La radicalidad del procedimiento está determinada por la disección de los ganglios axilares siguiendo las indicaciones establecidas para cada caso específico (ver capítulos 7 y 8)^{33,34,35,36}.

El objetivo principal del tratamiento quirúrgico local del cáncer de mama es su control en el sitio primario, procurando erradicar las células neoplásicas presentes en el tumor y en los tejidos adyacentes³⁷. La extracción parcial y la permanencia eventual de células con potencial genético agresivo es el principal factor predisponente a recidivas locales, que es un episodio indeseable y por tanto, aumenta el riesgo de metástasis^{38,39}.

Indicaciones

- Deseo manifiesto de la paciente.
- Contraindicación para realizar cirugía preservadora de la mama según lo ya expuesto anteriormente.
- Falla en la respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante (ver capítulo 14).
- Considerar la mastectomía en caso de margen positivo posterior a cirugía preservadora.
- Tratamiento quirúrgico en caso de recidiva local que no permita la reexcisión parcial.
- Resultado cosmético insatisfactorio posterior a cirugía preservadora.
- Síndromes hereditarios, mutación genética BrCa1- BrCa2.

Técnica quirúrgica de la mastectomía total o radical

Implica la necesaria identificación de los límites musculares de la mama, es decir que el músculo dorsal ancho, delimita el margen posterior de la cirugía. La porción tendinosa de este músculo indica la proximidad de la vena axilar, esta misma vena es el margen superior. El borde del pectoral mayor y menor son los márgenes mediales de la disección y el entrecruzamiento de pectoral mayor con el serrato, será el margen inferior.

La exploración de la axila en el momento de una mastectomía total (Mastectomía radical), se realizará mediante una misma incisión, utilizando la

porción superior de esta incisión, para la exploración de la axila, sea para ganglios centinela o disección axilar:

- Resección de la glándula mamaria junto con la piel que la recubre, incluyendo areola y pezón.
- Disección axilar a nivel ganglionar I y II y/o biopsia del ganglio centinela según los criterios ya mencionados (ver capítulos 7 y 8).
- Mastectomía con conservación de piel y areola/pezón, según la técnica planificada para la reconstrucción (ver capítulo 13).

4. Indicaciones para el uso de la radioterapia

La radioterapia tiene un papel fundamental en el manejo del cáncer de mama y se ha establecido firmemente como una modalidad terapéutica efectiva en el tratamiento conservador. En la actualidad, la cirugía preservadora de mama seguida de radioterapia es la modalidad terapéutica estándar para los estadios precoces de carcinoma de mama. Diversos estudios clínicos^{40,41} han demostrado que la radioterapia es fundamental para el tratamiento preservador del cáncer de mama en estadios precoces, logrando altas cifras de sobrevida global (95,6%), sobrevida por causa específica (96,4%) y control local (99,6%).

La utilidad de dar una dosis de refuerzo o “Boost” en la cavidad de la mastectomía para disminuir el fracaso local se demostró en el estudio de EORT-22881-10882⁴² que incluyó 5318 pacientes tratados con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante y una dosis de refuerzo o no de 16 Gy con seguimiento mayor a 10 años, resultando en una disminución en la recaída local en todos los grupos de edad; aunque en los valores absolutos, son los pacientes menores de 40 años los que más se benefician de la administración de la dosis de refuerzo, hay una menor incidencia de fibrosis severa o moderada sin demostrar diferencia en la supervivencia.

La reunión de consenso de la *American Society of Clinical Oncology*, *American Society for Radiation Oncology* y la *Society of Surgical Oncology*⁴³ determinó, basado en evidencias, que la radioterapia a pared costal a pacientes con disección axilar reduce el riesgo de recaída locorregionales en el cáncer de mama T1-2 con uno a tres ganglios positivos. Sin embargo, es probable que un subconjunto de pacientes tengan un riesgo bajo de recaída locorregional y esto sobrepase el beneficio absoluto de agregar radioterapia; en estos casos se recomienda que esta decisión se base en el juicio clínico. El panel acordó que los médicos deben hacer recomendaciones individuales, teniendo en cuenta los factores que puedan disminuir el riesgo de fallas locorregionales, la mortalidad específica por cáncer de mama y/o aumentar el riesgo de complicaciones por la irradiación. Estos factores son⁴³:

- Edad superior a 40-45 años.
- Esperanza de vida limitada por edad avanzada o comorbilidades y condiciones coexistentes que aumenten el riesgo de complicaciones.

- Hallazgos patológicos asociados a menor carga tumoral (tumores T1, ausencia de invasión linfovascular, presencia de un solo ganglio positivo metástasis de pequeño tamaño).
- Características biológicas con mejores resultados de sobrevida y/o mayor eficacia de terapia sistémica (tumores de bajo grado, receptores positivos).

Otras razones para considerar irradiación a regiones ganglionares, basadas en data retrospectiva incluyen pacientes jóvenes, invasión al espacio linfovascular, extensión extracapsular, márgenes estrechos o positivos, inadecuada disección ganglionar, o un número de ganglios disecados o positivos >20%^{44,45,46,47}.

Radioterapia a cadena mamaria interna: La reunión de consenso de radioterapia postmastectomía⁴³, recomendó administrar radioterapia a cadena mamaria, región supraclavicular, pared costal o mama reconstruida, en pacientes con ganglios positivos.

Se estableció que el agregar radioterapia a la cadena mamaria incrementa el riesgo de toxicidad pulmonar y cardíaca, a pesar de usar las técnicas más avanzadas. Se ha recomendado que, al decidir tratar cadena mamaria se deben utilizar técnicas de planificación de tratamiento elaboradas para minimizar las dosis a las estructuras cardíacas y pulmonares.

Irradiación a la cadena mamaria: Se recomienda solo si hay cuatro o más ganglios positivos, o tumores ubicados en cuadrantes internos. La irradiación a cadena mamaria conlleva técnica muy elaborada y aumenta el riesgo de irradiación cardíaca con aumento de la morbilidad.

Actualmente otras indicaciones a considerar la radioterapia adyuvante son:

- Las características biológicas del tumor. Basado en los resultados de los estudios de la EORTC y MA.20⁴⁸ en los cuales se incluyeron pacientes ganglios negativos, T3 y T2 con vaciamiento axilar < 10 ganglios y otros factores de riesgo que incluyeron grado histológico alto, receptores hormonales negativos e invasión linfovascular.
- En pacientes de alto riesgo como enfermedad No-luminal T3, se recomienda administrar radioterapia a la pared costal y ganglios regionales posteriores a mastectomía^{49, 50, 51}.
- Considerar radioterapia a la pared costal y ganglios regionales postmastectomía en tumores T2 ganglios negativos cuando existen otros factores de riesgo como grado histológico alto, biología de alto riesgo, particularmente subtipo triple negativo, mujeres jóvenes o invasión linfovascular

Como conclusiones, en cuanto al tratamiento con radioterapia en los casos de cáncer de mama en estadios tempranos:

- Posterior a mastectomía preservadora.
- Radioterapia adyuvante a toda la mama en todos los casos.
- Radioterapia a ganglios axilares y Fosa supraclavicular:
- Vaciamiento axilar incompleto (10 ganglios) o no vaciamiento axilar
- Invasión capsular o de la grasa axilar
- Más de 3 ganglios metástasicos

Excepciones a considerar en esta indicación de radioterapia adyuvante:

1. Pacientes ≥ 65 años de edad, con ganglios negativos, Estadio I o II con tumor < 3 cm, receptores hormonales positivos que reciben tratamiento hormonal, en quienes la radioterapia puede razonablemente ser omitida, dado que el riesgo de recurrencia en esta población sería tan bajo que la radioterapia no les va a añadir un beneficio clínico significativo.
2. En pacientes con tumores ≤ 3 cm, receptores hormonales positivos, ganglios negativos y ≥ 50 años en quienes la irradiación parcial (APBI) es una opción razonable.

4.1. Radioterapia post-mastectomía total

Las pacientes con cáncer de mama T1 y T2 con 1-3 ganglios positivos deben recibir radioterapia a ganglios supraclaviculares-vértice de axila, así como a la pared costal o reconstrucción mamaria. La evidencia disponible muestra que la Radioterapia post-mastectomía reduce los riesgos de fallas locorregionales, recaídas y la mortalidad por cáncer en este grupo de pacientes⁴³. Algunas de estas pacientes tienen bajo riesgo de recaída local y el beneficio absoluto de la radioterapia es compensado por sus potenciales toxicidades, en estos casos el juicio clínico midiendo riesgos y beneficios debe individualizar a cada paciente.

Las pacientes en quienes se omita la disección axilar y tengan ganglio centinela con biopsia positiva, siempre que se considere que se tiene suficiente información para dar la radioterapia sin necesidad de conocer si existen ganglios axilares adicionales afectados.

Indicación de irradiación de la axila sin disección axilar.

- Vaciamiento axilar incompleto (< 10 ganglios) o no vaciamiento axilar.
- Ganglio centinela positivo

Radioterapia en casos de ganglio centinelas 1-2 positivos sin disección axilar:

Siempre considerar radioterapia adyuvante en las pacientes en quienes se omita la disección axilar y tengan ganglio centinela con biopsia positiva, siempre que se considere que se tiene suficiente información para dar la radioterapia sin necesidad de conocer si existen ganglios axilares adicionales afectados. Evaluar siempre la relación riesgo beneficio de la radioterapia basado en el riesgo de recaída a distancia y locorregional en cada paciente.

Irradiación supraclavicular y mamaria Interna: Se debe considerar, irradiación supraclavicular, a todo paciente ganglio positivo o sin disección ganglionar siempre que se considere que hay evidencia suficiente para ello.

Dosis de Radioterapia, Boost

La mama completa debe recibir una dosis de radioterapia de 4600-5000 cGy en 23-25 fracciones o 4000-4250 cGy en 15-16 fracciones (Hipofracionadas) con un Boost en el lecho tumoral en pacientes con alto riesgo de recurrencia de 1000-1400 CGy, dependiendo del fraccionamiento dado a toda la mama. Consideración de tratar con hipofracionamiento, radioterapia intraoperatoria El grupo de Oncología Clínica de Ontario, condujo una investigación de hipofracionamiento⁵² en pacientes con ganglios negativos y márgenes libres, tratadas con cirugía conservadora. Se comparó el régimen de hipofracionamiento de 42,5 GY en 16 fracciones en 22 días versus el estándar de 50 Gy en 25 fracciones en 35 días. Se observó a los 5 a 8 años que la incidencia de recurrencia local fue de 3,2 para el grupo estándar y de 2,8 para el hipofracionado, los resultados cosméticos fueron buenos en un 77% de los pacientes del grupo estándar y en 77% para el hipofracionado. La toxicidad en piel grado II o III, fue infrecuente con 3% en ambos grupos. La fibrosis del tejido celular subcutáneo fue de 5% y 7%, respectivamente.

Se recomienda este procedimiento en toda cirugía conservadora, ganglios negativos, en aquellas pacientes con factores de riesgo (ganglios positivos, jóvenes, receptores negativos) que parece ser efectiva, con baja toxicidad y buenos resultados cosméticos.

4.2. Radioterapia hipofracionada

El grupo de Oncología Clínica de Ontario, condujo un trabajo de hipofracionamiento, en pacientes ganglios negativos y márgenes libres, tratadas con cirugía conservadora. Se comparó el régimen de hipofracionamiento de 42,5 GY en 16 fracciones en 22 días, versus el estándar 50 Gy en 25 fracciones en 35 días. Se observó a los 5-8 años que la incidencia de recurrencia local fue de 3,2 para el grupo estándar y de 2,8 para el hipofracionado, resultados cosméticos fueron buenos en un 77% de los pacientes del grupo estándar y 77% para el hipofracionado. La toxicidad en piel grado II o III, fue infrecuente de 3% en ambos grupos. La fibrosis del tejido celular subcutáneo fue de 5% y 7%, respectivamente⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴.

Se recomienda este procedimiento en toda cirugía conservadora, ganglios negativos, en aquellas pacientes con factores de riesgo (ganglios positivos, jóvenes, receptores negativos) parece ser efectiva, con baja toxicidad y buenos resultados cosméticos.

4.3. Radioterapia intraoperatoria

La radioterapia intraoperatoria (IORT por sus siglas en inglés), es una técnica que permite la administración durante la intervención quirúrgica de una única dosis de radioterapia directamente en el lecho tumoral, con el objetivo de mejorar el control local y disminuir la toxicidad de los tejidos sanos. Previo al procedimiento quirúrgico se realiza ganglio centinela para verificar negatividad de los ganglios. Márgenes quirúrgicos amplios, con estudio de anatomía patológica intraoperatoria para corroborar márgenes negativos. Su uso se ha descrito como dosis de refuerzo o boots del tratamiento convencional o como única modalidad de radioterapia en estadios tempranos⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷.

Tratamiento con buenos resultado, con indicaciones precisas dentro de protocolos de trabajo previamente establecidos

Referencias bibliográficas

1. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet*. 2000;355:129-34.
2. Jemal A, Vineis P, Bray F, Torre L, Forman D (Eds). *The Cancer Atlas*. Second Ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2014
3. Nelson H, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151:727-37.
4. NCCN Clinical Practice in Oncology Guidelines (NCCN Guidelines) Breast cancer Version 2.2016
5. Brusint B, Vicha P, Álvarez-Hernández C, Cuadrado-Rouco C, Díaz-García N, Redondo-Margüello E. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (II/V). *Semergen*. 2014; 40(7):381-391.
6. Mellado Rodríguez M, Osa Labrador AM. Cribado del cáncer de mama. Estado actual. *Radiología*. 2013; 55:305---14
7. Martín F. Ecografía de mama. Controversias. *Radiología*. 2010; 52:22-25.
8. Camps J. Resonancia magnética de mama: estado actual y aplicación clínica. *Radiología*. 2011; 53:27-38.
9. Mosquera JJ, Varela JR, Iglesias A. Tomosíntesis. Un avance cualitativo en el diagnóstico de patología mamaria. *Rev Senol Patol Mamar*. 2012; 25:152-56. 12.
10. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD et al; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89.
11. Alberta Breast Cancer. Magnetic Resonance Imaging for Breast Cancer Screening, Pre-operative assessment, and follow-up. Clinical Practice Guideline BR-007. Update January 2012
12. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmo Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997; (22):63-67.
13. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF et al. The Swedish two-county trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(4):625-651.
14. Gilles R, Guinebretière JM, Shapeero LG, Lesnik A, Contesso G, Sarrazin D et al. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients. *Radiology* 1993;188:473-78.
15. Lewis-Jones HG, Whitehouse GH, Leinster SJ. The role of magnetic resonance imaging in the assessment of local recurrent breast carcinoma. *Clinical Radiol* 1991;43:197-204.
16. Barrio AV, Morrow M. Appropriate margin for lumpectomy excision of invasive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2016 Jun;5(3):35.

17. Huang NS, Liu MY, Chen JJ, Yang BL, Xue JY, Quan CL, Mo M, Liu GY, Shen ZZ, Shao ZM, Wu J. Surgical management of breast cancer in China: A 15-year single-center retrospective study of 18,502 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(45):e4201.
18. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg*. 2013;257(2):249-55.
19. Vlastos G, Verkooijen HM. Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2007;12(1):1-10.
20. Joulaee A, Kalantari M, Kadivar M, Joulaee S, Bahrani N, Mangual M, Hosseini Sh, Etemad-moghadam G. Trucut biopsy of breast lesions: the first step toward international standards in developing countries. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):648-54.
21. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, Jensen K, Audisio RA. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 31(12):CD009206
22. Maguire A, Brogi E. Sentinel lymph nodes for breast carcinoma: A Paradigm Shift. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Aug;140(8):791-98.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-16.
24. Pacheco-Soler C, Tejada A; Barrios G; Moreno L; Contreras A; Perez-Brett R, Maisi S, Zambrano A, Peña J. Tratamiento conservador del cáncer de mama: informe final: recurrencias local regionales. *Rev Ven Oncol*; 1997;9(2 abril-junio):41-52.
25. Ravelo-Celis J, Ravelo-Pagés R. - Tratamiento preservador del cáncer de la mama: experiencia personal en 15 años. *Gac Méd. Caracas*; 1999;107(1):32-55.
26. Bergamo L, Bolívar E, Godoy A, Carrero N, Betancourt L, Romero G et al . Tratamiento preservador del cáncer de la mama: Dos años de experiencia. *Rev Ven Oncol*. [Internet]. 2011 Mar [citado 2017 Mar 12]; 23(1) : 46-49.
27. Acosta-Freites V, Contreras A, Ravelo PR, Marín ME , Pérez Fuentes J, Longobardi I et al . Tratamiento preservador del cáncer de la mama: experiencia en Centro Clínico de Estereotaxia. *Rev Ven Oncol*. [Internet]. 2008 Dic [citado 2017 Mar 12]; 20(4) : 174-180.
28. Acea Nebril B. Los segmentos mamarios. Un modelo para la prevención de deformidades en la cirugía conservadora del cáncer de mama. *Cir Esp*. 2011;89(9):574-80.
29. Acosta-Marin V, Acosta-Freites V, Contreras A, Ravelo R, Fuenmayor G, Marín C, Ramirez A, Acosta-Marin M, Perez-Fuentes J, Longobardi I, Esteves H. Oncoplastic breast surgery: initial experience at the Centro Clinico de Estereotaxia-CECLINES, Caracas, Venezuela. *Ecancermedicalscience*. 2014 Oct 14;8:470.
30. Gurleyik G, Karagulle H, Eris E, Aker F, Ustaalioglu BO. Oncoplastic surgery; volume displacement techniques for breast conserving surgery in patients with breast cancer. *Acta Chir Belg*. 2017;117:169-75.
31. Ho A, Morrow M. The evolution of the locoregional therapy of breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(10):1367-79.
32. Mascaro A, Farina M, Gigli R, Vitelli CE, Fortunato L. Recent advances in the surgical care of breast cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2010 Jan 20;8:5.
33. Calle R, Vilcoep JR, Pilleron JP. Conservative treatment of operable breast cancer by irradiation with or without limited surgery: Ten years results. In Harris JR, Hellman S, Silen W (eds): *Conservative Management of Breast Cancer*. Philadelphia, JB Lippincott 1985 pp 3-9.
34. Fallowfield LJ. Has psychosocial oncology helped in the management of women with breast cancer? *Breast* 1996;2:107-113.
35. Fisher ER; Sass R, Fisher B, Wickerham C, Paik SM. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). I. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer* 1986;57:197-208.
36. Veronesi U. Rationale and indications for limited surgery in breast cancer. *Current data*. *World J Surg* 1987;11:493-498.
37. Al Hajj M. Cancer stem cells and oncology therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2007;19:61-64.

38. Leon C, Boyages J, Jayasingha UW, Bilous M, Ung O, Chua B et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:1823-32.
39. Barros AG, Teixeira LC, Nisida AC, Pinotti M, Pinotti JA. Prognostic effects of local recurrence after conservative treatment for early infiltrating breast carcinoma. *Tumori*. 2002; 88: 377-79.
40. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet*.2005; 366(9503):2087-106.
41. Haffy BG, Sucre CV, Vera A. Cáncer de mama. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LW, editores. Radioterapia oncológica enfoque multidisciplinario. Caracas: Editorial Disinlimed; 2009, p.671-729.
42. Bartelink H, Horiot JC, Pootmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year result of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
43. Abram Resht, Elizabeth A. Comen, Richard E. Fine. et al. Posmactectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation oncology, and Society of Surgical oncology Focused Guideline Update: ASCO Special Artículos. *Ann Surg Oncol* 2017;24:38-51.
44. Recht A, Gray R, Davison NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17: 1689-700.
45. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004;22:4247-54.
46. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, Katz A, McNeese MD, Perkins GH et al. Locoregional recurrence after doxorubicin-based chemotherapy and postmastectomy: Implications for breast cancer patients with early-stage disease and predictors for recurrence after postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:336-44.
47. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB et al; International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003;21:1205-13.
48. Verma V, Beriwal S. Internal Mammary Node Radiation in Light of the EORTC 22922 and MA.20 Trials-What Have We Really Learned? *JAMA Oncol*. 2016;2(8):992-3.
49. Danish Breast Cancer Cooperative Group, 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. *Clin Oncol* 2006;24:2268-75.
50. Overgaard M, Hansen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG82c randomized trial. *Lancet* 1999;353:1641-48
51. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancers who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative group 82b trial. *N Engl J Med* 1997; 337:949-55.
52. Yarnoln J, Bentzen SM, Coles C, Haviland J. Hypofractionated whole breast radiotherapy for women with early breast cancer myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2011;79(1):1-9
53. Whelan T, Kim DH, Sussman J. Clinical Experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2008;18(4):257-264.

54. Sandra Lopez V, Sara Ott I, Laura Aguirre P, Nelson Urdaneta, Andrés Vera. Radioterapia hipofraccionada en tratamiento preservador del cáncer de mama estadio precoz experiencia de 6 años. *Rev Venez Oncol* 2017;29(1):22-31.
55. Intra MI, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Genari R, Gatti G, et al. Full-Dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery. Broadening the indications *Arch Surg* 2005;140(10):936-939.
56. Vaidya JS, Joseph DI, Tobias JS, Bu M, Wenz F et al. Targel Sara M, Wenz F, et al. Targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer (TARGRT-A): An international prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376 (973):91-102.
57. Ricardo Paredes H, Gerardo Hernandez M, Aleccia Casson, Claudia Gonzalez, Juan Hernandez R, Ivo Rodriguez. *Rev Venezolana de Oncol* 2015;27(1):30-36.

9. Terapia sistémica

Dra. C. Zulay Pastrán Romero (Coordinadora), Dra. Elsa B. Di Leone A.,
Dra. Ana Cecilia Contreras Castillo, Dra. Liliana Castillo, Dr. Carlos W. Montesino Acosta,
Dra. Carmen Umbría, Dra. María Teresa Coutinho, Dra. Carolina Muñoz F.,
Dra. Cristina García Sebastián, Dra. Yamila Padrón Rincón

Resumen

La terapia sistémica para el manejo del cáncer de mama ha experimentado importantes avances que se han desarrollado a una gran velocidad en los últimos años. El mejor conocimiento de la biología del cáncer y la demostración de diferentes subtipos intrínsecos con evolución y pronósticos diferentes, han permitido el diseño y desarrollo de terapias dirigidas con el objetivo de lograr en las pacientes con cáncer de mama, una mejoría en la supervivencia o un mejor control de la enfermedad y en la calidad de vida.

Palabras claves: *cáncer de mama, terapia sistémica, hormonoterapia, quimioterapia, terapia anti HER2, inhibidores PARP, inhibidores VEGFR, cáncer de mama triple negativo.*

Introducción

El carcinoma de mama en Venezuela, es la primera causa de cáncer en la mujer, tanto en incidencia como en mortalidad; en Estados Unidos, es la segunda causa de muerte por cáncer. Se cree que el aumento en la incidencia en otros países, es debido al despistaje con la mamografía y el envejecimiento de la población. Sin embargo, en éste y en otros países desarrollados, la frecuencia de mortalidad por esta neoplasia ha disminuido a un ritmo constante.

El mejor conocimiento de la biología y de la historia natural del cáncer de mama, ha permitido comprender que el manejo multidisciplinario es fundamental y la decisión de ofrecer terapia sistémica depende del análisis del tumor a través de perfiles moleculares, clínicos e histopatológicos; lamentablemente, los altos costos y la situación actual de nuestro país, hacen que la posibilidad de exámenes moleculares pueda beneficiar sólo a una minoría de pacientes. Ante esta situación, además del perfil molecular, los clínicos podemos también utilizar los factores clásicos que permiten tomar la decisión de terapia sistémica, tales como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, el estado de los receptores hormonales y expresión HER2, sin olvidar el estatus menopáusico, estadio de la enfermedad, edad de la paciente, y comorbilidades, entre otros.

El tratamiento adyuvante ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y, en algunos casos, la supervivencia global (SG). La escogencia del tratamiento, debe ser individualizada. El pronóstico desfavorable tradicionalmente observado en pacientes con amplificación o sobre expresión de HER2, se ha modificado de manera importante con el advenimiento de la terapia anti HER2 que debe ser ofrecida a este subgrupo de mujeres. Como objetivos primordiales, la neoadyuvancia se indica con la intención de:

- Aumentar la frecuencia de cirugía preservadora.
- Medir la respuesta tumoral.
- Estudiar nuevos marcadores biológicos que ayuden a conocer los mecanismos que inducen la muerte celular y la resistencia a la quimioterapia.

La respuesta patológica completa (RPC) se correlaciona con una mayor SLE y SG. El cáncer de mama metastásico en la actualidad, sigue siendo una condición incurable, por lo que la intención de la terapia sistémica es la paliación de síntomas, la mejoría de la calidad de vida, retardar la progresión de la enfermedad y tratar de prolongar la supervivencia sin afectar la calidad de vida.

En este capítulo se exponen las bases teóricas y los resultados de estudios que justifican el mejor manejo sistémico adyuvante, en enfermedad localmente avanzada y en enfermedad metastásica, estratificando a las pacientes de acuerdo a la condición menstrual, al estado del receptor hormonal y a la expresión HER2. Las conclusiones/recomendaciones se encuentran en los capítulos 7, 11 y 14.

a. Tratamiento adyuvante

a.1. Pacientes con receptores hormonales (RH) positivos, HER 2 negativo

a.1.1. Pacientes premenopáusicas: Alrededor del 70% de los cánceres son hormono sensibles. Los estudios sugieren que más del 75 % tienen receptores de estrógeno (RE) y 55% expresan receptores de progesterona (RP)¹. El factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) está sobre expresado o amplificado en 20 % en todos los pacientes con cáncer de mama y la mitad de ellos, expresan RE². El tratamiento endocrino adyuvante puede variar en mujeres premenopáusicas³.

El uso de tamoxifen ha sido el tratamiento adyuvante estándar para las pacientes premenopáusicas. De acuerdo con el meta análisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG)⁴ se evidencia una disminución del riesgo de muerte en un 38% y 20%, al añadir quimioterapia (QT) en mujeres menores y mayores de 50 años, respectivamente; también se demostró una disminución del riesgo de muerte de 31% al añadir posteriormente tamoxifen por 5 años⁴. El

estudio ATLAS⁵ evaluó 12.894 mujeres que recibieron tamoxifen por 10 años o por 5 años. Los resultados demostraron que extender el tratamiento reduce el riesgo de recaída y de mortalidad, con mayor probabilidad de embolismo pulmonar y cáncer de endometrio. Los resultados del estudio ATTOM⁶ confirmaron la reducción de recurrencia. En las pacientes que se convierten en postmenopáusicas durante los primeros 5 años de tamoxifen, un cambio a un inhibidor de la aromatasa (IA), parece ser especialmente beneficioso⁷.

Para las mujeres premenopáusicas de inicio, el panel de expertos de la NCCN recomienda tamoxifen con o sin supresión ovárica con agonistas LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante) mensual (la aplicación cada 3 meses no suprime adecuadamente los niveles de estrógenos) o ablación ovárica (ooforectomía o radioterapia)⁸.

El análisis combinado de los resultados de los estudios TEXT y SOFT demostraron que, en mujeres premenopáusicas, la terapia endocrina adyuvante con exemestano más supresión ovárica (SO) con triptorelina, comparada con tamoxifen más SO, mejoró de manera significativa la supervivencia libre de enfermedad (SLE) local y a distancia; no se observaron diferencias significativas en supervivencia global (SG) en el seguimiento a los 68 meses⁹.

Las pacientes que pueden beneficiarse de terapia de supresión endocrina más exemestano podrían ser aquellas de alto riesgo, según las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO); esta definición de alto riesgo puede ser imprecisa, pero en general se consideran los siguientes factores: mediana de edad de 40 años, tumores mayores de 2 cm, alto grado, ganglios positivos y con indicación de quimioterapia. Por el contrario, mujeres con una mediana de edad de 45 años, que no ameritaron tratamiento con quimioterapia adyuvante, ganglios negativos, tumores menores de 2 cm y grado histológico bajo, son consideradas de bajo riesgo; en estas pacientes podría considerarse monoterapia con tamoxifen^{10,11}.

Recomendaciones de ASCO para el tratamiento endocrino de estas pacientes¹⁰:

- Las pacientes de alto riesgo, deben recibir supresión ovárica además de la terapia endocrina adyuvante.
- Las pacientes de bajo riesgo pudieran recibir sólo tamoxifen (ganglios negativos, T1a, T1b, etc).
- La supresión ovárica pudiera administrarse con tamoxifen o con exemestano.

a.1.2. Pacientes postmenopáusicas: El cáncer de mama ha experimentado una evolución significativa en su detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Afortunadamente, la mayoría de las pacientes tienen RH positivos y el tratamiento hormonal cada día cobra mayor relevancia en estas pacientes sensibles a hormonas anti cáncer.

La evolución en la detección precoz, en el estudio genético de indicaciones muy precisas, en el tratamiento y el seguimiento, ha configurado una enfermedad con características de cronicidad en una elevada proporción de casos.

Cuando una paciente se diagnostica con cáncer de mama, además del estudio anatomopatológico pertinente, es obligatorio el análisis o examen inmunohistoquímico para determinar especialmente la presencia de RH negativos o positivos, la positividad o no del HER2 y el comportamiento de los marcadores de proliferación como la proteína Ki67.

Si el tumor expresa RH, estamos en presencia de una paciente con sensibilidad para hormonoterapia. Si el HER2 es negativo, la hormonoterapia sería el tratamiento de elección¹².

Para especificar la modalidad terapéutica es indispensable determinar el estatus menopáusico de la paciente, definiendo como menopausia:

Cese permanente de la menstruación y profunda y permanente disminución en la síntesis de estrógenos de origen ovárico.

Criterios para considerar menopausia¹³:

- Ooforectomía bilateral previa
- Edad: ≥ 60 años
- Edad: < 60 años y amenorrea por un mínimo de 12 meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifen, toremifen o supresión ovárica, FSH (hormona folículo estimulante) y estradiol dentro de rasgos considerados menopáusicos.

La terapia endocrina sería el tratamiento adyuvante de elección en pacientes postmenopáusicas con receptores hormonales positivos y HER2 negativo.

La primera opción de manejo endocrino para estas pacientes son los Inhibidores de Aromatasa (IA), los más frecuentemente usados son anastrozol¹⁴, exemestano¹⁵ y letrozol¹⁶.

Anastrozol y letrozol son inhibidores de aromatasa no esteroideos que bloquean la acción de esta enzima para que no se produzcan estrógenos a partir de la androstenediona. Su acción es reversible. El exemestano es un inactivador esteroideo de la aromatasa, actúa en el bolsillo del Hem y su acción es irreversible¹⁷.

Los IA han demostrado en estudios aleatorios, multicéntricos y meta análisis, la ventaja en SLE sobre el tamoxifen; además de la eficacia se evidenció el perfil de seguridad para estos agentes.

La indicación de IA como terapia primaria en pacientes postmenopáusicas con RH positivos HER2 negativo que no presenten contraindicación, está apoyada con evidencia de múltiples estudios, meta análisis y guías internacionales reconocidas.

Exemestano, letrozol y anastrozol incrementan la SLE, mientras que en la SG el beneficio se reduce a 1 a 2% y no es significativo¹⁸⁻²⁰. El tratamiento puede tener tres modalidades: de inicio con IA, tamoxifen por dos a tres años seguido de IA por dos a tres años y la tercera opción sería la adyuvancia extendida después de cinco años de tamoxifen. Un meta análisis demostró que la tasa de recurrencia con IA (monoterapia o después de dos o tres años con tamoxifen) es significativamente menor si la comparamos con tamoxifen: Cinco años después del inicio de tratamiento, la disminución absoluta de recurrencia resultó en cifras absolutas 3,1% (SE = 0,6%): 5% para IA vs 8,1% para tamoxifen, $2p < 0,00001$ ²¹.

Los efectos adversos que más deben vigilarse para reducir su impacto negativo, serían complicaciones genitourinarias, artralgias y riesgo de osteoporosis²².

Es muy importante vigilar la adherencia al tratamiento. Existe evidencia que una proporción significativa de mujeres abandona o cumple irregularmente el tratamiento. Es necesario prestar atención a esta recomendación, puesto que, a pesar de los grandes avances en hormonoterapia en cáncer de mama, el incumplimiento o la interrupción impactan negativamente la eficacia²³.

En el evento anual de la Sociedad Americana de Oncología Médica de 2016 (ASCO), se mostró un estudio que respalda el uso de letrozol por diez años después de inhibidor de aromatasa por cinco años, solo o precedido de tamoxifen, en postmenopáusicas estadios iniciales: Tasa de SLE con letrozol fue de 95% (intervalo de confianza 95% [IC], 93 a 96) y en el grupo placebo 91% (IC 95%, 89 a 93). La recurrencia de enfermedad o aparición de cáncer contralateral fue favorable a letrozol vs placebo: Hazard Ratio (HR) 0,66 (IC 95%, 0,48 a 0,91; $P=0,01$)²⁴.

En el *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABCS) 2016, se presentaron los siguientes resultados acerca de extensión de adyuvancia con IA más allá de 5 años: NSABP B-42²⁵, DATA²⁶ e IDEAL²⁷ no mostraron ventaja significativa en SLE, al prolongar el tratamiento con inhibidores de aromatasa más allá de cinco años en post menopáusicas con RH positivo, estadios iniciales. Sin embargo, la incidencia acumulada del intervalo libre de cáncer de mama fue significativamente mayor en pacientes con adyuvancia extendida con letrozol

más de 5 años (6,7% vs 10,0%; HR 0,71, $P = 0,003$); igual resultó con la incidencia acumulada de recurrencia a distancia (3,9% vs 5,8%; HR 0,72, $P = 0,03$)²⁵⁻²⁷.

La indicación de IA por un período superior a los cinco años sería preferentemente recomendada para pacientes con excelente tolerancia a IA, adecuada salud ósea, jóvenes y enfermedad de alto riesgo.

Tamoxifen es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERMSs por sus siglas en inglés). Compite con el estradiol en su unión con el RE alterando su conformación y bloqueando la transcripción del gen de estrógenos (inhibiendo la región AF2, pero no la AF1, de aquí su actividad agonista parcial). Estudios recientes mostraron mayor beneficio en supervivencia si se mantiene durante 10 años:

ATTOM. Disminución en la tasa de recurrencia (580/3.468 vs 672/3.485, $p=0,003$) dependiente del tiempo: 0,99 durante los años 5-6 [IC 95% 0,86-1,15], 0,84 [0,73-0,95] años 7-9, y 0,75 [0,66-0,86] después del año nueve y reducción en la tasa de mortalidad global (849 vs 910 muertes, $p=0,1$)⁶.

ATLAS. Mortalidad específica por cáncer de mama resultó 2,8% inferior en las que recibieron tamoxifen por 10 años ($p = 0,01$) si comparamos con las tratadas con la droga por cinco años (ERR = 0,83; IC 95%, 0,72 a 0,96)⁵. Especial cuidado con tamoxifen en vigilancia del endometrio y procesos tromboembólicos²⁸.

La evidencia ha demostrado que la indicación de tamoxifen por 10 años supera los parámetros de eficacia considerados cuando pacientes con receptores hormonales positivos eran tratadas durante cinco años.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos (ibandronato, zoledronato) son inhibidores de actividad osteoclástica y, en consecuencia, de la resorción ósea. Al parecer inhiben la proliferación tumoral, estimulan la apoptosis y tienen actividad antiangiogénica.

Se han incorporado en algunos esquemas como adyuvantes de los IA, para prevenir la osteoporosis derivada del hipoestrogenismo.

Los estudios efectuados con bifosfonatos (ibandronato, zoledonatro) reportados en el meta análisis del EBCTCG, han presentado cifras de significancia limítrofe que demuestran la disminución de recurrencia local y a distancia, pero la reducción en la recurrencia ósea tiene un beneficio estadístico significativo (RR, 0,83; $2p = 0,004$)²⁹.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido a la proteína RANKL la cual dispara la señal de remoción ósea, inhibe la actividad osteoclás-

tica, disminuye la actividad osteoclástica, y, en consecuencia, la resorción ósea e incrementa la densidad ósea. Aprobado por FDA para prevención de osteoporosis en pacientes tratadas con IA³⁰.

Los siguientes bifosfonatos están aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de la osteoporosis: Fosamax (nombre genérico: alendronato sódico) Actonel (nombre genérico: risedronato) Boniva (nombre genérico: ibandronato)³¹.

a.2. Quimioterapia adyuvante en pacientes HER2 negativo

a.2.1. Factores a considerar para sugerir quimioterapia (QT) adyuvante:

Las recomendaciones de QT adyuvante dependen de las características del tumor y del paciente; los parámetros histopatológicos (tipo histológico, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, diferenciación celular y nuclear, presencia de invasión angiolímfática, inmunohistoquímica), parámetros moleculares (subtipo intrínseco), así como la edad, estado pre o postmenopáusico, enfermedades concomitantes y expectativas de la paciente. Estos factores orientarán a la toma de decisiones; ninguno ellos se deben considerar de forma aislada, sino integrados para permitir al oncólogo médico una estrategia terapéutica adecuada³².

La estratificación de riesgo de recidiva se puede establecer a través de programas creados, de preferencia PREDICT PLUS (www.predict.nhs.uk), ya que incorpora el estatus HER2 a diferencia de Adjuvant Online (www.adjuvantonline.com). El subtipo intrínseco se puede determinar a través de pruebas genómicas como Oncotype Dx, MammaPrint y Prosigna (anteriormente denominado análisis PAM 50), las cuales son de limitada utilización en nuestro medio por su elevado costo y disponibilidad³³. Una alternativa disponible y aceptada como aproximación al subtipo intrínseco es la clasificación molecular por inmunohistoquímica (IHQ) aunque con una menor validez analítica³⁴.

a.2.2. Impacto de la QT adyuvante en la SG y en la SLE.

El meta análisis publicado por EBCTCG³⁵ concluyó en:

- Los esquemas basados en CMF o AC fueron equivalentes, logrando disminuir la recurrencia de la enfermedad en un 50% a los 2 años, y en un tercio a los 8 años.
- La mortalidad por cáncer de mama se redujo en 20-25%.
- Menor tasa de mortalidad con FAC durante seis ciclos (HR, 0,64) que con AC por cuatro ciclos (HR, 0,78) o CMF por seis ciclos (RR 0,76, 2p<0,0001).
- FAC o FEC fueron más eficaces en la reducción de la mortalidad en comparación con CMF (HR, 0,78).

Añadir cuatro ciclos de un taxano a un régimen de antraciclinas, extendiendo la duración del tratamiento también disminuyó la mortalidad por cáncer de mama (HR, 0,86)³⁵.

Un estudio del *Cancer and Leukemia Group B* 40101 (CALGB 40101) que incluyó 3.171 pacientes, de las cuales el 94% eran ganglios negativos, evaluó si 6 ciclos de antraciclinas era superior a 4 ciclos; la SLE a los 4 años fue similar (HR 0,84; p=0,77) sin diferencias en SG³⁶. Dos estudios fase 3 evaluaron la administración secuencial de paclitaxel después de la terapia que contenía antraciclina. En el estudio del CALGB 9344 posterior a 4 AC se administró secuencialmente 4 ciclos de paclitaxel (175 mg/m²) en pacientes con ganglios positivos; esto incrementó la SLE (HR 0,83; p = 0,0023) y la SG (HR 0,82; p = 0,006). En el NSABP B-28, añadir cuatro ciclos de paclitaxel (225 mg/m²) en pacientes ganglios positivos mejoró la SLE (HR 0,83; p = 0,006) pero no la SG (HR 0,93; p= 0,46)^{37,38}. Un meta análisis que incluyó 10 estudios que evaluaban el efecto de la dosis-densa demostró beneficio en SG (HR 0,84; p = 0,03) y SLE (HR 0,83; p = 0,005) en comparación con el esquema convencional, pero sin beneficio en pacientes receptores hormonales positivos (RH+) ³⁹.

a.2.3. Tiempo de inicio óptimo de la QT adyuvante: Los estudios son poco consistentes en señalar una fecha exacta a partir de la cual se disminuye el beneficio de la quimioterapia adyuvante, lo que sí está establecido es que se debe hacer el esfuerzo en comenzarla lo más pronto posible en situaciones de mayor riesgo de recurrencia (mayor estadio de la enfermedad, tumores triple negativo o HER2 positivo)⁴⁰.

a.2.4. Indicación de QT adyuvante en tumores HER2 Negativo: Si contamos con pruebas genómicas, debemos recordar que Oncotype DX[®] fue predictivo para evaluar recaída a distancia en NSABP B-14, pero no lo fue para recaída después de terapia endocrina en el estudio ATAC, mientras que PAM-50 y el IHC4[®] sí evaluaron la probabilidad de recaída a distancia con más de 5 años de tratamiento endocrino^{41,42}. En el Consenso internacional de expertos de St Gallen sobre la terapia primaria del cáncer de mama temprano en 2015, se llegaron a algunas conclusiones que se nombran a continuación. Muchos estudios apoyan el valor pronóstico del Ki-67, la validación clínica ha resultado difícil; aunque los valores alto y bajo son reproducibles y clínicamente útiles, parece que no hay un corte óptimo. El panel de expertos considera:

- El fenotipo “Luminal A-like” (pronóstico favorable por alta expresión de Re y/o Rp, bajo Ki-67, de 0 a 3 ganglios positivos, T1 o T2) es el menos sensible a la QT, aunque considerarían añadir tratamiento citotóxico cuando estén afectados cuatro o más ganglios axilares.

No recomendar QT a todos los pacientes con enfermedad "Luminal B"; para los tumores "luminal B-like" (pronóstico desfavorable por baja expresión de RH, elevado Ki-67, más de 3 ganglios positivos, grado histológico 3, invasión linfovascular, T3). La revisión de Oxford³⁵ apoya la inclusión de una antraciclina y un taxano, aunque esto dependerá del volumen tumoral (tamaño y ganglios linfáticos) y probabilidad de respuesta endocrina. En enfermedad triple negativa, recomendar el uso de QT que incluya antraciclina y taxanos; aunque un grupo consideraría un régimen basado en platino en presencia de mutación BRCA. No hubo consenso sobre el valor de la QT a dosis-densa³⁴.

a.2.5. Esquema de QT adyuvante ideal: La mayoría de los autores consideran que el régimen ideal, sobre todo en las pacientes de alto riesgo, es aquel basado en antraciclina y taxanos^{8,44-46}. Sin embargo, en un estudio con seguimiento de 7 años publicado en 2009, se evaluó la combinación de AC por 4 ciclos vs Docetaxel + ciclofosfamida (TC) por 4 ciclos como adyuvancia en 1.116 mujeres; los grupos fueron bien balanceados, excepto que las mujeres mayores tenían más afectación ganglionar. Se evidenció de manera significativa mayor SLE ($p=0,033$; HR 0,74) y SG (87% TC vs 82% AC, ($p=0,032$; HR, 0,69) en las pacientes que recibieron TC. Este esquema fue superior independientemente de la edad, estado de RH ni HER2, por lo que podría considerarse como una opción en particular en aquellas pacientes con contraindicación a las antraciclina⁴⁷.

a.3. Pacientes HER 2 positivo

La determinación del estado del HER2 junto con el desarrollo de medicamentos para bloquear su expresión (trastuzumab y pertuzumab) han abierto una nueva era en los tratamientos para pacientes con cáncer de mama. El uso de trastuzumab (T) y pertuzumab (PZ) aplica en los casos donde el HER2 es reportado con 3+; solo en estos casos se considerará que la paciente es HER2 positiva. Aquellos estudios donde es reportado con 2+, se recomienda repetir y confirmar resultados por otros métodos⁴⁸. La adyuvancia con estos medicamentos adquiere más importancia en pacientes RH negativo, por lo que la determinación del HER2 se convierte en un factor de tipo predictivo. Las dosis de T administradas en concurrencia con QT pueden ser semanales o cada 3 semanas de acuerdo al caso; si el régimen en cuestión incluye, antraciclina aumenta significativamente la cardiotoxicidad. Se recomienda medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes y durante el tratamiento⁴⁹.

En cuanto a su indicación, debe considerarse su uso en conjunto con QT en tumores iguales o mayores de 2 cm, independiente del

estatus de los ganglios. Igualmente, en pacientes con afectación ganglionar, independientemente del tamaño del tumor. Cuando el tumor es igual o menor de 1 cm, así como en tumores mayores de 1 cm pero menores de 2 cm, sin ganglios afectados (N0), se deben considerar otros factores para recomendar su uso; tal es el caso de los RH. Para las pacientes mayores de 70 años, no hay estudios suficientes para dar recomendaciones precisas. Hay que sopesar el riesgo-beneficio de acuerdo a la comorbilidad asociada⁵⁰.

El método de "micro array" con 21 genes está considerado por las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) como el más confiable para la toma de decisiones en adyuvancia con QT, en situaciones donde puedan presentarse dudas. En aquellos casos donde la hormonoterapia esté indicada, debe iniciarse después de haber finalizada la QT. Con respecto a PZ, rigen casi las mismas indicaciones que con el T⁸.

Con relación a la indicación de quimioterapia en adyuvancia en estos casos, las antraciclinas dieron mejores resultados⁵¹. Entre los esquemas preferidos está la combinación de antraciclina (doxorubicina) y ciclofosfamida (AC) seguido de paclitaxel (P) y T para luego continuar con P hasta completar el año³⁸. En aquellos casos donde haya contraindicaciones para utilizar A, la combinación docetaxel (D) con ciclofosfamida (C) más T con o sin PZ seguido de T hasta completar el año, es una opción válida⁴⁷.

Otras opciones para estos casos son AC seguido de D con T asociado o no a PZ seguido de T hasta completar el año. Entre otros esquemas, DC con T seguido con T hasta completar el año es otra opción válida. Con relación al uso de la epirubicina, combinada con 5-fluouracilo y C (esquema FEC) seguido de D con T con PZ y luego con T hasta completar el año, es otra opción. Aquellos casos considerados de bajo riesgo, la utilización de P con T seguido por T hasta completar el año, es una combinación razonable. Si se indicó quimioterapia neo-adyuvante a base de T con PZ con P o D, puede continuarse con adyuvancia a base de FEC seguido por T hasta completar el año^{48,49,52,53}.

b. Tratamiento neoadyuvante o primario en enfermedad localmente avanzada

b.1. Papel de la hormonoterapia

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) está reconocido como una entidad con un alto riesgo de recurrencia y muerte, de allí que se hayan diseñado diferentes estrategias para mejorar los resultados. Los estudios han demostrado que la SLP y la SG luego de QT neoadyuvante, produce similares resultados en comparación a la QT adyuvante^{54,55,56}, pero adicionalmente se ha revelado que aumenta la frecuencia de cirugía preservadora debido a la disminución del volumen tumoral^{54,55}. La expresión de RH es cercana al 75% en los

carcinomas mamarios, elevándose al 85% en las pacientes mayores de 70 años; la terapia endocrina (TE) probablemente ha mejorado la mayor parte de los resultados obtenidos con el manejo sistémico adyuvante⁵⁷ y es por ello que la TE neoadyuvante ha sido incorporada como parte del arsenal terapéutico.

El tamoxifen fue inicialmente indicado a pacientes mayores con contraindicaciones para la cirugía⁵⁸, pero la recopilación de estudios en un meta análisis, mostró que la SG era similar para las pacientes sometidas tamoxifen o a cirugía, con el beneficio de una mejor SLP para estas últimas. Lamentablemente en estos estudios, la expresión de RH no fue evaluada en la mayoría de las pacientes⁵⁹. En base a estos resultados, la terapia endocrina neoadyuvante (TEN) fue ofrecida a pacientes mayores con RH positivos con contraindicación o rechazo a la cirugía^{57,59}. Una vez reconocida la superioridad de los IA sobre tamoxifen en adyuvancia⁶⁰, se iniciaron estudios en neoadyuvancia.

Diversos ensayos de fase III han sido realizados para evaluar la eficacia comparativa de los IA con tamoxifen.

El estudio IMPACT no pudo confirmar que la respuesta clínica obtenida en neoadyuvancia⁶¹ podría predecir los resultados en la SLP obtenidos por el estudio ATAC⁶⁰, pero la reducción en el Ki 67 luego de 2 semanas de tratamiento, pudiera ser un predictor de SLP⁶².

El estudio PROACT⁶³ demostró la eficacia comparativa de tamoxifen y anastrozol como TEN, aunque en las pacientes que no recibieron QT concurrente, hubo una mayor frecuencia de cirugías preservadoras⁶³. El estudio prospectivo fase II, ACOSOG-Z1031 mostró una eficacia comparativa al utilizar TEN con letrozol, anastrozol o exemestano⁶⁴. El meta análisis de éstos y otros estudios, confirma el beneficio de los IA sobre tamoxifen en términos de respuestas clínicas y posibilidad de cirugía preservadora⁶⁵.

El estudio STAGE⁶⁶ fase III, reveló el beneficio de anastrozol neoadyuvante sobre tamoxifen en pacientes premenopáusicas con supresión ovárica en términos de respuestas clínicas y cirugías conservadoras.

El TEN en pacientes con CMLA está indicado para las postmenopáusicas con alta expresión de RH o luminal A con contraindicación a quimioterapia o para pacientes de edad avanzada, frágiles, con comorbilidades, considerándose si está indicada, el uso de un IA preferiblemente; sin embargo, esta alternativa terapéutica pudiera ser ofrecida de entrada a un seleccionado grupo de pacientes⁶⁷. Esta modalidad de tratamiento en las premenopáusicas, no debe ser establecida como un estándar.

Los estudios fase II en pacientes postmenopáusicas de edad avanzada⁶⁸ o postmenopáusicas y premenopáusicas con supresión ovárica que comparan IA con quimioterapia⁶⁹, permitieron demostrar

que no existían diferencias en la respuesta clínica (RC), respuesta completa patológica (RCp) o la frecuencia de cirugía preservadora^{68,69}, pero las pacientes premenopáusicas tuvieron peores resultados⁶⁹ por lo que no se sugiere el TEN en estas pacientes.

No existe un consenso en la duración del TEN, algunos estudios establecen una duración de 3 a 4 meses^{61,63}, pero se ha considerado que debería prolongarse el tiempo del tratamiento hasta 6-12 meses en caso de respuesta, ya que el beneficio podría ser mayor^{57,67,70,71}. A diferencia de la QT neoadyuvante, la TEN produce bajas tasas de RCp, por lo que se han buscado otros factores predictivos. El antígeno Ki67 está relacionado con la proliferación celular y a pesar de la ausencia de estandarización del método para su evaluación, consensos internacionales le reconocen su importancia en distinguir los subtipos luminal A y luminal B^{12,48}. Algunos estudios de neoadyuvancia han mostrado que el Ki67 puede anticipar la respuesta a obtener con la TEN^{61,62,64,72}, sin embargo se desconoce el momento ideal de evaluación. El *preoperative endocrine prognostic index* (PEPI), fue establecido con los datos de dos estudios^{61,72}, basado en la evaluación del tumor luego de TEN que incluye el tamaño del tumor, afectación ganglionar, RH y Ki67, pero este índice debe ser validado por otros estudios para poder ser incluido en la práctica clínica⁷³.

La guía de ESMO^{74,75} sugiere: La escogencia de TEN en lugar de QT en pacientes con RH positivos, va a depender de factores relacionados al tumor (grado, expresión de biomarcadores) y a la paciente (preferencias, estatus de menopausia, comorbilidades).

b.2. Pacientes HER 2 negativo. Quimioterapia primaria

El cáncer de mama triple negativo (CNTN) es definido como la ausencia de expresión de RE, receptores de progesterona (RP) y HER2. Representa el 15% de todos los cánceres de mama. Más común en: mujeres afroamericanas, mujeres más jóvenes y portadoras de la mutación BRCA. Hay particular interés en estos pacientes portadores de la mutación del BRCA1, debido a que el 70% de los tumores que desarrollan estos pacientes son CMTN, y ellos representan el 10-20% de todos los casos de esta patología. El 70% de los CMTN son tipo basal, definidos primariamente por estar relacionados a marcadores de alta proliferación, aumento de la expresión de citoqueratinas 5 y 17 y del proto-oncogeno c-kit. Sin embargo, todos los subtipos tienen alguna cantidad menor de CMTN y 15-40% del tipo basal no son CMTN⁷⁶. Las subpoblaciones de CMTN se clasifican en: tipo basal 1, tipo basal 2, tipo mesenquimal, mesenquimal célula madre, luminal receptor de andrógeno e inmunomodulador⁷⁶.

b.2.1. Esquema de quimioterapia a recomendar*Antraciclina y taxanos de forma secuencial*

Su uso está inspirado en los resultados del NSABP-30⁷⁷ que en adyuvancia demostró ventaja pequeña pero significativa en SLE. Se ha buscado establecer combinaciones entre antraciclina y taxanos para aumentar las tasas de respuesta completa y así mejorar la evolución. El ensayo Aberdeen⁷⁸, en dos brazos comparó un esquema con antraciclina CAVP por 8 ciclos vs 4 ciclos de CAVP seguidos por 4 ciclos de docetaxel, los resultados demostraron ventajas para el brazo con docetaxel en tasas de respuesta (TR) (85 vs 64%), tasas de respuesta completa (TRC) (31 vs 15%), supervivencia global (SG) a los 5 años (93 vs 78%) y cirugía preservadora (CP) (67 vs 48%). Dos conclusiones importantes del estudio:

- 1) El uso de agentes secuenciales sin resistencia cruzada (antraciclina y taxanos) pueden mejorar la supervivencia y
- 2) En un subgrupo de pacientes con enfermedad inicialmente estable o progresiva con los 4 ciclos conteniendo antraciclina, que fueron posteriormente tratados con docetaxel, apenas el 2% alcanzó RPC⁷⁸.

Un segundo estudio de este mismo grupo de Aberdeen, Fase III, de 2 brazos donde se comparó la adición del docetaxel a los pacientes quienes habían respondido o no a la antraciclina, se evidenció que dicha asociación mejoró la SG y la SLE en pacientes con respuesta a la antraciclina⁷⁹.

Antraciclina y taxanos simultáneos:

Evans y colaboradores⁸⁰ realizaron un estudio aleatorizado para comparar AC vs AT, sus objetivos fueron evaluar las tasas de respuesta clínica y patológica, en contraste a los resultados del tratamiento secuencial, este estudio no sugirió ventajas del AT sobre el AC⁸⁰.

Antraciclina y taxanos, dosis densa:

El estudio AGO, de fase III con quimioterapia a dosis densa intensa secuencial, con epirrubicina y paclitaxel, los resultados demostraron una tasa significativamente mayor de CP de mama, y más alta TR que en pacientes con dosis estándar⁸¹. En el estudio GEPAR-DUO se usó dosis densa de antraciclina y docetaxel por 4 ciclos, la TR fue de 73% y la tasa de respuesta completa (TRC): 7%⁸².

Taxanos

Gradishar y colaboradores realizaron un estudio fase III donde evaluaron 4 ciclos de docetaxel neoadyuvante seguidos por 4 ciclos de AC adyuvante, con los siguientes hallazgos: TR en mama: 59% (43-73%), TR en mama y axila: 49% (38-72%), R_{Pc} en mama: 10%, en axila: 27%, R_{Pc} en mama y axila: 7% (2-21%), SG a los 5 años: 80%⁸³.

Taxanos, otras combinaciones

En otro estudio fase II, con pacientes con cáncer de mama estadios IIA-III B, se administró un esquema basado en docetaxel + vinorelbina cada 2 semanas por 6 ciclos; la TR: 98%, R_{Cp}: 27% (axila: 47%, mama y axila: 20%)⁸⁴. La combinación de docetaxel con gemcitabina ha sido evaluada en pacientes con cáncer de mama estadios II-III para tratamiento neoadyuvante, con los siguientes hallazgos: tasa de R_{Cp}: 22%, tasa de R_{Cp} en CMTN: 40,9%, pacientes con CMTN quienes alcanzaron R_{Pc}, tuvieron una SG similar a los otros subtipos de tumores, y aquellas quienes no alcanzaron R_{Cp}, tuvieron menor SG que los otros subtipos⁸⁵. El uso de paclitaxel combinado con carboplatino, fue examinado por Chen y colaboradores, en 107 pacientes con cáncer de mama bilateral obteniendo tasa de RC: 86,1%, respuesta completa clínica (RCc): 32,4%, R_{Cp}: 19,4%⁸⁶.

En definitiva, el uso de taxanos en el tratamiento neoadyuvante parece estar asociado con mejor evolución en los diferentes objetivos evaluados.

Antraciclina y docetaxel secuencial:

RC: 85-93%, R_{Cp}: 11-31%, antraciclina y docetaxel combinados: tasa de RC: 68-93%, Tasa de R_{Cp}: 8-16%.

Esquemas que no contienen taxanos

Therasse y colaboradores⁸⁷ evaluaron el uso de antraciclina vs antraciclina con intensificación de dosis, demostrando que el uso de EC a dosis densa no fue superior a CEF clásico⁸⁷.

Esquemas con dosis metronómicas

SWOG 0012 es un estudio fase III donde se comparan AC convencional vs dosis metronómicas de doxorubicina + ciclofosfamida + factor estimulante de colonias (FEC) por 15 semanas. Luego ambos brazos van a paclitaxel estándar semanal por 2 semanas. Los resultados demostraron ventaja para el esquema metronómico, tasa de R_{Cp} 19 vs 31%; en cáncer inflamatorio la tasa de RC: 12 vs 31%⁸⁸.

b.2.2. *Tiempo del tratamiento:* La duración de la quimioterapia neoadyuvante es una pregunta que permanece sin resolver, no se ha establecido una aproximación óptima. La respuesta máxima a la quimioterapia neoadyuvante varía ampliamente, hay pacientes que alcanzan máxima reducción tumoral después de solamente dos ciclos, mientras que otros requieren 8 o más ciclos. Se sigue acumulando evidencia clínica.

El estudio GeparTrio⁸⁹ reunió a 2.090 mujeres, tratadas con 2 ciclos de TAC (docetaxel + adriamicina + ciclofosfamida), pacientes respondedoras cumplieron 4 ciclos de TAC adicionales, mientras que las no respondedoras fueron divididas en dos grupos que recibían 4 ciclos adicionales de TAC o vinorelbina + capecitabina. Entre las respondedoras, aquellas quienes recibieron 8 ciclos de TAC tuvieron tasas más altas de RC, pero los porcentajes de RPc son comparables 24 vs 21%. Este estudio sugiere que más de 6 ciclos de TAC, no mejora la TR. No fue evaluada la RG ⁸⁹.

En general hasta la era de los taxanos, la práctica común fue el uso de un régimen basado en antraciclinas por 3 o 4 ciclos. Ciclos adicionales del mismo régimen administrados hasta alcanzar un *plateau* de máxima RC y frecuentemente continuado por 2 ciclos más allá del punto de corte clínico. Hay datos en que pacientes respondedoras y no respondedoras a 4 ciclos del régimen inicial se benefician del cambio a un tratamiento sin resistencia cruzada, usualmente un taxano.

La tendencia es administrar el máximo de tratamiento sistémico previo al tratamiento local.

b.2.3. *Uso de sales de platino:* El interés por el platino, emerge de los datos que sugieren una alta frecuencia en defectos de la reparación del ADN en CMTN, esto puede hacerlos susceptibles a agentes que produzcan enlaces cruzados en el ADN, así como las altas tasas de respuesta en el grupo de pacientes metastásicos como se resume en los siguientes estudios .

Estudio TNT⁹⁰: Prospectivo y aleatorio en pacientes con cáncer de mama estadios III y IV, usando la combinación de docetaxel vs carboplatino, con tasas de respuesta de 31,4% para el carboplatino y 35,6% con el docetaxel, indicando que el carboplatino es una opción fiable pero no mejor que el taxano⁹⁰.

GeparSixto y CALGB/Alliance 40603: Estos estudios evaluaron la adición de platino al tratamiento neoadyuvante del CMTN.

GeparSixto⁹¹: aleatorizó pacientes entre paclitaxel, doxorubicina liposomal y bevacizumab con o sin carboplatino. El carboplatino fue utilizado a dosis de AUC 1,5 semanalmente con doxorubicina liposomal y paclitaxel por 18 semanas.

CALGB/Alliance 40603⁹²: En este estudio se utilizó paclitaxel semanalmente por 12 semanas, seguidos por AC cada dos semanas por 4 ciclos, y fueron aleatorizados a carboplatino cada 3 semanas por 4 ciclos y/o bevacizumab cada 2 semanas por 9 ciclos, carboplatino: AUC 6 cada 3 semanas con el paclitaxel semanal por 12 semanas. Ambos estudios demostraron mejores tasas de RCp con la adición del carboplatino; en portadoras de BRCA1 se observó un aumento de la tasa de RCp en un 25%, datos divergentes y sin diferencia significativa en SLE^{91,92}.

Aunque los datos para la adición de sales de platino en neoadyuvancia aún son prometedores, permanece incierto cuándo incorporar al platino, cuál platino sería la mejor opción o si éste podría sustituir a la antraciclina, al taxano o al agente alquilante. Hay muchos estudios fase III en desarrollo, y en vista de la toxicidad y la dosificación como a la falta de claridad en los beneficios a largo plazo, el platino no está listo para ser incluido en un tratamiento neoadyuvante estándar.

b.2.4. *Uso de inhibidores de la PARP en CMTN:* Los inhibidores de la polimerasa polyADP ribosa 1 (PARP 1) resultan letales en el contexto de BRCA1 y 2 alterados. Han sido explorados en CMTN, el cual tiene defectos en BRCA o deficiencias en la participación de reparadores del ADN. El estudio I-SPY293⁹³ en pacientes con CMTN y pacientes con RH positivos, recibieron veliparib y carboplatino en combinación con paclitaxel en neoadyuvancia, la tasa de RCp para pacientes con CMTN fue: 52% en el brazo que recibió el inhibidor de la PARB más carboplatino vs 26% para pacientes quienes no recibieron el platino o el inhibidor de la PARP⁹³. Hay estudios fase III en desarrollo para la evaluación de esta aproximación terapéutica, los cuales podrán aportar mayor perspectiva para su uso.

b.2.5. *Uso de inhibidores del VEGF:* En el CMTN se observan altos niveles intratumorales de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), motivo por el cual se estableció un gran interés en evaluar y desarrollar el uso de bevacizumab en este subgrupo de pacientes. El estudio NSABP-B40⁹⁴ evaluó la adición de quimioterapia (gemcitabina o capecitabina) a regímenes neoadyuvantes con antraciclina/taxanos, así como también el papel de bevacizumab en la neoadyuvancia de enfermedad HER2 negativa. La adición de gemcitabina o capecitabina no presentó ventajas en la evolución, adicionar bevacizumab aumentó la SG pero no la SLE⁹⁴. En el estudio GeparQuinto, la adición de bevacizumab a epirubicina más ciclofosfamida neoadyuvante se-

guido por docetaxel, demostró aumento de la tasa de RCp para CMTN: 39,3 vs 27,9% sin mejoría de la SG o la SLE⁹⁵.

b.2.6. Consideraciones especiales: BRCA mutante: Crece la evidencia de que pacientes con mutación del BRCA pueden tener una biología distinta, y beneficiarse de forma importante con el uso de sales de platino en neoadyuvancia y adyuvancia. Aunque los Inhibidores de la PARP aún no han demostrado un papel claro en el tratamiento de CMTN, su papel en pacientes con BRCA1 mutado es de especial interés debido a data prometedora en estudios en pacientes con enfermedad metastásica⁷⁶.

b.2.7. En el futuro: Utilización de la inmunoterapia, desarrollo de mejores y más específicos biomarcadores que puedan ayudar a identificar subgrupos de pacientes con CMTN, diferentes a los BRCA mutados, quienes podrían beneficiarse del uso de platino u otras terapias⁷⁶.

b.3. Pacientes HER 2 positivo, RH negativo

La sobre expresión o amplificación del HER2 ocurre en 20% de los casos de cáncer de mama y el pobre pronóstico clásicamente asociado a este tipo de tumor cambió radicalmente, tanto en estadio avanzado como en temprano, con el uso de los agentes anti HER2.

Trastuzumab, el primer agente anti HER2 en ser estudiado, constituyó el tratamiento estándar en general combinado con quimioterapia, en cáncer de mama avanzado y posteriormente, como tratamiento adyuvante. La adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante mejoró significativamente la tasa de RCp en este tipo de tumores⁹⁶.

La RCp (ausencia de carcinoma invasivo residual en mama y ganglios⁹⁷) posterior a tratamiento sistémico neoadyuvante es un factor pronóstico y predictivo de resultado por lo que, cada vez más, el tratamiento neoadyuvante se ha incorporado en el manejo de todos los subtipos de cáncer de mama. El meta análisis de neoadyuvancia en cáncer de mama, demostró que la RCp es un fuerte predictor de supervivencia libre de recaída (SLR) en las formas agresivas con reducción del riesgo de muerte en tumores HER2 (+) y triple negativo⁹⁸. En HER2 positivo/RH negativo, se describe una fuerte correlación entre RCp y SLE. En los subtipos HER2 (+), se recomienda la adición de terapia anti HER2 al tratamiento sistémico neoadyuvante con quimioterapia⁹⁹.

Los buenos resultados con trastuzumab motivaron la investigación de otras moléculas anti HER2 que podrían mejorar el resultado, administrados en combinación o en secuencia con trastuzumab⁹⁹. El lapatinib fue la primera de estas moléculas en ser descrita, inhibidor del dominio intracelular de tirosina quinasa de los receptores HER2 y

HER1. Pertuzumab, un anticuerpo monoclonal que actúa, al igual que trastuzumab, en el dominio extracelular del receptor HER2 pero en diferente región, fue posteriormente descrito. Ambos han sido evaluados en combinación con trastuzumab (Bloqueo anti HER2 dual o doble) en carcinoma de mama avanzado, con resultados significativos en términos de SLP comparado al uso de trastuzumab solo como terapia anti HER2^{100,101}. Estos resultados llevaron a estudiar estas combinaciones en el escenario neoadyuvante con mira a mejorar los resultados de la tasa de respuesta patológica y, por ende, de SLE y posibilidades de cura para más pacientes.

Varios estudios clínicos en neoadyuvancia han evaluado el bloqueo dual con lapatinib y trastuzumab, con resultados conflictivos, algunos con mejoría de la RCp y otros que no reportan diferencia. Hasta la fecha, hay sólo un estudio con reporte de resultados a largo plazo, *Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation* (NeoALTTO), en cáncer de mama operable, que compara la combinación vs cada uno de los fármacos por separado, que, si bien reportó tasa de RCp significativamente superior para la combinación, esto no se tradujo en resultado diferente de supervivencia libre de evento ni supervivencia global a 3 años¹⁰².

En el caso del bloqueo dual con pertuzumab y trastuzumab, los resultados en carcinoma metastásico en el estudio CLEOPATRA¹⁰³ (pertuzumab + trastuzumab + docetaxel versus placebo + trastuzumab + docetaxel en cáncer mama avanzado no tratado previamente) con mejoría significativa en SLP y SG con la adición de pertuzumab a la combinación de trastuzumab y docetaxel, motivaron los estudios de dicha combinación en neoadyuvancia. Los estudios fase II iniciales, TRYPHAENA¹⁰⁴ y NeoSphere¹⁰⁵, que evalúan el bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab con o sin quimioterapia y trastuzumab o pertuzumab más quimioterapia en neoadyuvancia, reportaron resultados prometedores en eficacia, tasa de RCp y seguridad. Con base a estos resultados en carcinoma de mama metastásico y en neoadyuvancia, la FDA realizó la aprobación acelerada en 2013 del bloqueo dual con pertuzumab y trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama. Ya en 2015 se realizó el reporte con 5 años de seguimiento del estudio NEOSPHERE con resultados significativos en SLE a 5 años en los pacientes tratados con el bloqueo dual más docetaxel seguido del grupo con trastuzumab más docetaxel. Adicionalmente, la RCp se asoció a mejor SLE¹⁰⁶.

Entre otros agentes anti HER2 actualmente en estudio en neoadyuvancia se cuentan el trastuzumab emtansine (T-DM1; Kadcyla, Genentech), un conjugado anticuerpo-droga (trastuzumab conjugado con el agente antimicrotúbulo DM1), aprobado en segunda línea en carcinoma metastásico HER2 (+), actualmente en evaluación en neoadyuvancia¹⁰⁷. Los

estudios con Neratinib, un pan HER inhibidor de tirosina quinasa, también se están desarrollando, aún sin resultados definitivos¹⁰⁸.

Aproximadamente 50% de los tumores HER2 (+) tiene los RH (+). Los estudios han sugerido que existe interferencia cruzada entre las vías de señalización de HER2 y RE, por lo que bloquear una de las vías puede llevar a activación o sobre estimulación de la otra como mecanismo de escape, produciendo resistencia. Usar ambos agentes, endocrino y antiHER2 simultáneamente, podría prevenir o evitar la resistencia al tratamiento a alguna de las dos terapias¹⁰⁹. En estudios en carcinoma de mama avanzado, la combinación de la terapia endocrina con el agente antiHER2 produjo mejores resultados en SLP que anastrozol o letrozol solo¹¹⁰⁻¹¹².

c. Enfermedad metastásica

c.1. *Pacientes RH positivos, HER2 negativo*

El cáncer de mama RH+ es por lo general de crecimiento más lento y tiene un mejor pronóstico que los tumores RH negativos¹¹³. Esta afirmación es mayormente cierta para tumores luminal A, no así necesariamente para los luminales B que pueden estar asociados a una proliferación aumentada, o a tumores HER2 positivos aun teniendo RH positivos. Al momento de seleccionar el tratamiento, hay que considerar que entre más alta sea la expresión del RE mejor será la respuesta a la terapia endocrina¹¹⁴, estatus de pre o postmenopáusica, si recibió tratamiento previo o no y con qué, cuál fue su intervalo libre de enfermedad (ILE) o progresión (ILP), si está debutando con enfermedad metastásica, cuántos y cuáles órganos están afectados, comorbilidades y cómo afectarían los efectos adversos del tratamiento su calidad de vida.

En los últimos años se han incorporado algunos conceptos importantes en el cáncer de mama RH+ como son los siguientes^{74,75}:

- Crisis visceral: Disfunción importante de un órgano por signos y síntomas, hallazgos de laboratorio y rápida progresión de la enfermedad; no sólo es por la presencia de metástasis visceral, sino que implica un compromiso funcional que rápidamente puede guiar a un desenlace fatal, por lo que amerita fármacos que produzcan respuestas rápidas.
- Resistencia endocrina primaria: Recaída de la enfermedad dentro de los 2 primeros años de la terapia endocrina adyuvante y/o progresión de la enfermedad en los primeros 6 meses de tratamiento como primera línea (1L).
- Resistencia endocrina secundaria (adquirida): Recaída durante la terapia endocrina adyuvante pero después de 2 años de iniciada o después de 12 meses de haberla culminado, o progresión de la enfermedad después de 6 meses de iniciar tratamiento como primera línea.

c.1.1. Opciones en primera línea (1L) de tratamiento endocrino: Se recomienda iniciar tratamiento endocrino como primera opción si tienen enfermedad indolente y limitada, e incluso en presencia de enfermedad visceral, tomando en consideración los conceptos de resistencia endocrina primaria y secundaria antes expuestos^{74,75}.

En mujeres premenopáusicas, la supresión ovárica suele indicarse como tratamiento inicial combinado con tamoxifen; un meta análisis de cuatro estudios demostró un aumento en la tasa de respuestas globales (TRG), SLP y SG en pacientes que recibieron terapia de combinada¹¹⁵. Aunque algunos estudios sugieren resultados parecidos al usar terapia con agonistas de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) vs ooforectomía quirúrgica¹¹⁶, hay que considerar que los agonistas de GnRH, podrían no suprimir de forma completa la producción ovárica de estrógeno, particularmente si se combina con un IA o cada 3 meses (esquema no recomendado). Algunos estudios fase II han evaluado combinar la supresión ovárica más IA demostrando efectividad en términos de respuestas globales; en estas pacientes en particular los niveles de estradiol deben ser monitoreados^{117,118}.

Varios estudios han comparado a los IA vs tamoxifen en 1L en post menopáusicas¹¹⁹. El meta análisis de Xu y colaboradores¹²⁰, incluyó 2.657 pacientes quienes recibieron tamoxifen o IA (anastrozol, exemestano o letrozol). Se observó una mejoría en TRG y beneficio clínico con los IA sin apreciarse mejoría en la SG. Estos resultados se han repetido en varios estudios que comparan tamoxifen con anastrozol o exemestano^{121,122}. El estudio FALCON¹²³, fase III, comparó fulvestrant 500 mg (F500) o anastrozol en 462 pacientes RE y/o RP positivos, con enfermedad localmente avanzada o metastásica, como 1L. Se evidenció 16,6 meses de SLP con fulvestrant vs 13,8 meses con anastrozol.

Dos estudios han comparado la combinación de fulvestrant más anastrozol vs anastrozol en 1L con diferentes resultados. El estudio FACT¹²⁴ no evidenció diferencias en SLP o SG, mientras que el estudio SWOG 0226¹²⁵ sí demostró beneficios en favor de la combinación; esta diferencia se ha relacionado a que casi el 50% de los pacientes del estudio SWOG debutaban con enfermedad metastásica, sin tratamiento adyuvante endocrino previo (tamoxifen); en el estudio FACT sólo el 20% no había recibido tratamiento previo adyuvante endocrino.

El estudio fase II (PALOMA-1)¹²⁶ evaluó la adición de palbociclib a letrozol demostrando una mejoría significativa en la SLP. En el estudio PALOMA-2¹²⁷ de fase III, se evaluaron 666

mujeres postmenopáusicas sin terapia endocrina previa (1L), y se aleatorizaron para recibir palbociclib + letrozol vs placebo + letrozol cada 28 días. La mediana de SLP fue de 24,8 meses para la combinación vs 14,5 meses ($p < 0,000001$).

Otro estudio fase III, evaluó la eficacia y la seguridad de ribociclib, combinado con letrozol como tratamiento de 1L en 668 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recurrente o metastásico. Las pacientes se aleatorizaron a recibir ribociclib más letrozol o placebo más letrozol. La SLP fue mayor en el grupo de ribociclib ($p = 3.29 \times 10^{-6}$) ¹²⁸.

En resumen:

- En mujeres premenopáusicas, la supresión ovárica suele indicarse como tratamiento inicial combinado con tamoxifen o con inhibidores de la aromatasas (IA) si previamente había recibido terapia endocrina con tamoxifen. En caso de usarse análogos GnHR, éstos deben ser administrados mensualmente.
- Los IA y el fulvestrant, en mujeres postmenopáusicas, aumentan la SLP en comparación con tamoxifen.
- Fulvestrant 500 mg pareciera ser más efectivo que anastrozol.
- Fulvestrant 500 mg combinado con anastrozol, podría ser una elección razonable en pacientes que no han recibido tratamiento endocrino previo (no tamoxifen en adyuvancia).
- Las combinaciones palbociclib más letrozol y ribociclib más letrozol demostraron incrementar la SLP de manera significativa en comparación con letrozol sólo, a expensas de mayores eventos adversos.

c.1.2. *Opciones en segunda línea (2L) de tratamiento endocrino:* Varios ensayos fase III que incluyen mujeres posmenopáusicas que progresaron a una 1L de terapia endocrina, resumidos a continuación:

El estudio EFECT ¹²⁹ evaluó la seguridad y eficacia de fulvestrant a 250 mg (F250) en comparación con exemestano. No se observaron diferencias en TRG ni SLP (3,7 meses en ambos brazos).

El estudio SOFEA ¹³⁰ comparó fulvestrant (F250) vs fulvestrant (F250) más anastrozol vs exemestano, sin evidenciarse diferencias entre los 3 brazos.

El estudio CONFIRM ¹³¹, evaluó aumentar la dosis de fulvestrant (F500 vs F250). Aunque duplicar la dosis no mejoró la TR ni la SG, si aumentó de manera significativa ($p = 0,006$) la mediana de SLP en pacientes que previamente recibieron IA y sin enfermedad visceral.

El estudio BOLERO-2¹³² evaluó añadir everolimus a exemestano. Se asignaron al azar 724 pacientes a everolimus más exemestano vs placebo más exemestano. La combinación con everolimus aumentó de manera significativa la SLP y la TRG. Las pacientes que recibieron everolimus + exemestano tuvieron una SLP de 10,6 meses vs 4,1 meses ($p < 0,001$). Todos los subgrupos se beneficiaron de la combinación independientemente de las líneas previas de tratamiento y sitios de enfermedad metastásica, aunque el mayor beneficio se observó en pacientes con enfermedad ósea.

El estudio PALOMA-3¹³³, multicéntrico, internacional, fase III evaluó mujeres pre, peri y posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HER2-, RH+ que habían progresado a una primera línea de terapia endocrina. Fueron asignadas al azar a recibir palbociclib más fulvestrant (F500) o placebo más fulvestrant; las pacientes pre y perimenopáusicas recibieron análogos de la LHRH concomitantemente. La mediana de SLP fue de 9,5 meses con fulvestrant más palbociclib vs 4,6 meses con fulvestrant más placebo ($p < 0,0001$). La combinación se asoció a una mejoría significativa en la SLP, independientemente del grado de resistencia endocrina, el nivel de expresión hormonal-receptor y PIK3CA estado mutacional.

En resumen:

- Se debe ofrecer terapia hormonal secuencial a pacientes con enfermedad endocrina-sensible, excepto en el caso de progresión rápida con disfunción orgánica.
- Se recomienda la asociación everolimus más exemestano, en 2L después de la progresión a un IA no esteroideo, particularmente en casos de progresión indolente, en enfermedad ósea y enfermedad sensible a la terapia endocrina.
- La combinación fulvestrant (500 mg) más palbociclib podría ser una opción terapéutica en pacientes que han progresado a terapia endocrina previa con IA (2L), sin exposición previa a los inhibidores de la quinasa 4/6, con o sin una línea de quimioterapia previa, asociándose goserelin a las premenopáusicas.
- En pacientes no candidatas para recibir tratamiento con everolimus o palbociclib por los efectos adversos descritos con estos fármacos, se podría proponer el tratamiento con fulvestrant 500 mg o exemestano.

c.2. Pacientes RH negativo, HER2 negativo

Las mujeres con enfermedad metastásica triple negativo [RE (-), RP (-), HER2 (-)] se han reconocido como un subgrupo de pacientes de comportamiento particular, tipificado de peor pronóstico; en su mayoría, se diagnostican en estadios más avanzados de su enfermedad y tienen una peor evolución en comparación con los otros subtipos moleculares¹³⁴. Sin embargo, no existe data suficiente que soporte una recomendación en cuanto a esquemas de quimioterapia específicos con respecto al resto de la población, a excepción del subgrupo de pacientes triple negativo con mutación demostrada de BRCA, en quienes se ha demostrado por estudios no controlados, el beneficio del uso de componentes del platino. Probablemente los alcances mayores han sido evidenciados con la revisión de 2 años del estudio TNT, que comparó el tratamiento estándar de docetaxel con carboplatino en pacientes no seleccionadas (sin conocer el estatus de la mutación del BRCA). La superioridad del carboplatino solo fue demostrada en pacientes con mutación del BRCA; para un subgrupo de pacientes no seleccionadas (no conocido el estatus de la mutación) la eficacia obtenida fue similar⁹⁰.

Desafortunadamente, otros factores predictivos en el incremento de sensibilidad al platino, tales como déficit de recombinación homóloga (HRD) y la prosigna PAM50 no han provisto valor como marcador de respuesta y tratamiento. La terapia a futuro para pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo, plantea la mejor caracterización biológica de este subtipo, seguido del desarrollo de terapias específicas para cada subgrupo. Un ejemplo es el subtipo luminal AR, caracterizado por expresión de los receptores de andrógenos; los antiandrógenos han demostrado tener alguna actividad, serán evaluados a futuro y pudiesen ser un potencial valor predictivo^{135,136}.

En consecuencia, todas las recomendaciones que se hacen para pacientes HER2 negativo aplican para este grupo de pacientes.

En pacientes triple negativo (independiente del estatus del BRCA) previamente tratadas con antraciclinas con o sin taxanos en el contexto de neoadyuvancia, el carboplatino demostró eficacia comparable y mejor perfil de toxicidad frente al docetaxel^{74,75}.

Basado en la data disponible, se recomienda quimioterapia como agente único y reservar la combinación para pacientes con progresión clínica rápida, metástasis viscerales que comprometan la vida del paciente o cuando se requiera un control rápido de los síntomas.

En ausencia de contraindicación médica para este grupo de pacientes, se sugiere el uso de regímenes basados en antraciclinas o taxanos preferiblemente como agente único, considerando esta indicación como primera línea de tratamiento para pacientes HER2 negativo. Otras opciones disponibles y efectivas son la capecitabina y vinorelbina,

particularmente si la alopecia es una prioridad para la paciente ^{74,75}.

Pacientes con contraindicación a antraciclina deben ser consideradas para más tratamiento con taxanos, preferiblemente como agentes únicos ^{74,75}.

En pacientes pretratadas (adyuvancia/metastásica) con antraciclina y taxanos, quienes no necesitan una combinación de drogas, agentes únicos como: capecitabina, vinorelbina o eribulina son considerados drogas de elección ^{137,138}.

Otras opciones incluyen gemcitabina, agentes del platino y análogos, taxanos y antraciclina liposomal ^{74,75}.

La decisión de tratamiento debería ser individualizada, tomando en cuenta los diferentes perfiles de toxicidad y la disponibilidad en los diferentes países.

Si la quimioterapia es administrada en el contexto adyuvante, un taxano puede ser reutilizado en 1L, particularmente si la paciente tiene más de 1 año de intervalo libre de enfermedad (ILE) ^{74,75}.

La duración del régimen de quimioterapia y el número de tratamientos deberían ser determinados por la tolerancia de cada paciente de forma individual. El consenso de opinión plantea que cada régimen, con excepción de antraciclina, debería ser suministrado mientras exista respuesta y se suspenderá en caso de progresión o toxicidad inaceptable. La consideración de inaceptable debería ser definida conjuntamente con cada paciente ^{74,75}.

c.2.1. Otros agentes: Bevacizumab combinado con quimioterapia en 1L y 2L de tratamiento en cáncer de mama metastásico HER2 negativo, provee un moderado beneficio en intervalo libre de progresión (ILP) sin beneficios en la SG. El Bevacizumab, no está recomendado más allá de 1L y 2L de tratamiento ^{74,75}.

El Grupo Español GEICAM (Grupo de Investigación en Cáncer de Mama) en su guía práctica clínica (2015) plantea las siguientes recomendaciones ¹³⁹:

- En mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 (-) que reciben una primera línea de tratamiento y no han recibido antraciclina previamente, se recomienda utilizar un tratamiento con taxanos o antraciclina, pudiendo considerar su combinación en los casos de requerirse una rápida respuesta.
- En aquellas pacientes tratadas previamente con antraciclina y se considere un retratamiento con estas drogas, se sugiere utilizar la 1L con doxorubicina liposomal.
- Si recibieron previamente antraciclina y se previera el tratamiento en primera línea con paclitaxel, se recomienda considerar una pauta semanal de tratamiento, a diferencia

de la administración del docetaxel donde se recomienda tratar de forma trisemanal.

- En las que ya han sido tratadas con antraciclinas y requieran poli quimioterapia a criterio del oncólogo, se puede utilizar un tratamiento de 1L combinado de gemcitabina y paclitaxel. Existen otros esquemas de combinación, como docetaxel-capecitabina, pero su elevada toxicidad no hace recomendable su uso rutinario.
- Si han sido pretratadas con antraciclinas y taxanos, se recomienda tener en cuenta un tratamiento con capecitabina, eribulina, nab-paclitaxel o una combinación de gemcitabina y vinorelbina.

Así también se recomienda el uso de bevacizumab y antraciclinas, taxanos o capecitabina como primera línea de tratamiento (recomendación de calidad moderada), reiterando que la adición de bevacizumab a la quimioterapia da ventajas en términos de ILP y tasa de respuesta, pero no en SG con un incremento de toxicidad, así también la incorporación de drogas en combinación, tales como platinos más taxanos o gemcitabina, uso de monoterapia: capecitabina, eribulina, nab paclitaxel o vinorelbina.

Ante la falta de evidencia para evaluar el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo, se sugiere promover la participación de estas pacientes en ensayos clínicos para avanzar en el conocimiento y mejorar el tratamiento de futuras pacientes.

c.3. Pacientes RH negativos, HER2 positivo

Se debe administrar terapia anti HER2 a todas las pacientes con sobre expresión de HER2^{13,74,75,139,140}. Aunque no hay estudios que precisen la duración óptima de la quimioterapia asociada a terapia anti HER2, se sugiere administrarla hasta obtener la máxima respuesta, o hasta toxicidad, en ausencia de progresión¹⁴⁰.

c.3.1. Primera línea (1L) de tratamiento

c.3.1.1. Eficacia del bloqueo dual con pertuzumab y trastuzumab o T-DM1 (trastuzumab emtamsina) y pertuzumab.

El bloqueo dual con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia con taxanos como primera línea de tratamiento, ha demostrado un beneficio significativo en prolongar la SLP y la SG de pacientes con enfermedad avanzada^{13,74,75,139,140}.

En el estudio CLEOPATRA¹⁰³, se evaluó la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel versus placebo, trastuzumab y docetaxel en 808 pacientes con enfermedad metastásica, evidenciándose un aumento en SLP en las

pacientes a las que se les añadió pertuzumab. Dos seguimientos de este estudio ^{141,142} reportaron, además, un incremento en la SG de 56,5 meses para las pacientes con pertuzumab contra 40,8 meses con placebo ($p < 0,001$) a expensas de más efectos adversos, pero sin diferencias en la evaluación de calidad de vida. Se han publicado estudios fase II en 1L, donde se combina pertuzumab-trastuzumab más paclitaxel ^{143,144} y pertuzumab-trastuzumab más vinorelbina (estudio VELVET ¹⁴⁵), pudiéndose considerar como una opción al docetaxel ^{13,74,75}. El estudio MARIANNE ¹⁴⁶, fase III con 1.095 pacientes aleatorizadas al bloqueo dual con T-DM1 más pertuzumab o trastuzumab más un taxano, no demostró inferioridad en la SLP con el bloqueo dual, en comparación con la dupla trastuzumab-taxano, pero sí mejor tolerancia, por lo que el NCCN sugirió que esta combinación podría ser una opción al tratamiento con pertuzumab-trastuzumab-taxano ¹³. Sin embargo, en el consenso de cáncer de mama avanzado, y en las guías de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO), esta opción no está considerada como de primera línea ^{13,74,75}.

c.3.1.2. Eficacia de la quimioterapia asociada a Trastuzumab:

Slamon y colaboradores ¹⁴⁷ evaluaron 469 pacientes con cáncer de mama metastásico, aleatorizadas a recibir trastuzumab con quimioterapia o solo quimioterapia. Las pacientes que no habían recibido antraciclinas en adyuvancia, se les ofreció epirrubicina o doxorubicina más ciclofosfamida y en aquellas pretratadas con antraciclinas, se administró paclitaxel con o sin trastuzumab. De manera significativa se evidenció un aumento en el tiempo hasta la progresión (TTP) con la adición de trastuzumab a la quimioterapia con más respuestas y duración de las mismas; sin embargo, el 27% de las pacientes que recibieron trastuzumab con antraciclinas y ciclofosfamida, presentaron disfunción cardíaca clase III o clase IV, y 13% en el grupo con paclitaxel y trastuzumab, en comparación con 1% en el brazo con paclitaxel y 8% de las pacientes con antraciclinas y ciclofosfamida. El riesgo de una potencial cardiotoxicidad, sugiere que la administración concomitante de antraciclinas y trastuzumab, no sea recomendada en la práctica clínica habitual ^{13,148}.

Varios estudios fase II, como el de Marty y colaboradores ¹⁴⁹, han demostrado beneficio significativo en TRG, mayor duración de las mismas, aumento en la SG y TTP con la combinación de docetaxel con trastuzumab ¹⁴⁹. Inoue y colaborado-

res reportaron los resultados de un estudio fase III en 112 pacientes quienes recibieron la combinación trastuzumab - docetaxel o trastuzumab en monoterapia seguido de trastuzumab - docetaxel luego de progresión, mostrando un beneficio en la SLP y en la SG¹⁵⁰. Los resultados finales del estudio 9840 del grupo *Cancer and Leukemia Group B (CALGB)* demostraron que usar paclitaxel semanal asociado a trastuzumab, comparado a paclitaxel cada tres semanas más trastuzumab, resultó en una significativa mejoría en TRG, TTP y en la mediana de supervivencia¹⁵¹. Importante mencionar que, en este estudio, se incluyeron pacientes quienes ya habían recibido una 1L de tratamiento. El estudio aleatorio fase III de Robert y colaboradores¹⁵², comparó en 196 pacientes, la combinación de paclitaxel y trastuzumab, asociado o no con carboplatino y seguido de trastuzumab en monoterapia, demostrando de manera significativa, mayor TRG y TTP, en las pacientes con carboplatino, pero más neutropenia grado 4. Más recientemente, la publicación de Valero y colaboradores¹⁵³, no demostró mejoría en TTP, TRG ni SG al agregar carboplatino a la combinación docetaxel - trastuzumab¹⁵³.

Otras drogas como vinorelbina^{154,155} o capecitabina¹⁵⁶ también se han utilizado en combinación con trastuzumab en los estudios TRAVIOTA¹⁵⁴ y HERNATA¹⁵⁵, los cuales mostraron que la vinorelbina tuvo una eficacia igual o superior a los taxanos, con un mejor perfil de efectos adversos, resultando en una alternativa a taxanos en primera línea.

c.3.1.3. Eficacia de la quimioterapia asociada a lapatinib en primera línea de tratamiento

Hasta el momento, no hay estudios que demuestren superioridad de lapatinib más quimioterapia, comparado a trastuzumab más quimioterapia en 1L. El estudio MA31 resultó en una menor SLP y mayor toxicidad al asociar lapatinib a taxanos¹⁵⁷.

En resumen:

- Como primera línea de tratamiento, se recomienda utilizar un esquema de bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab, asociado a quimioterapia con docetaxel. Puede utilizarse paclitaxel en caso de contraindicación a docetaxel o en caso de no contar con esta droga. En caso de no contarse con taxanos, una opción menos eficaz, sería la combinación con vinorelbina.
- En las situaciones en las que no se disponga de pertuzumab

para la terapia de primera línea, se sugiere el uso de trastuzumab asociado a quimioterapia con un taxano.

c.3.2. Segunda línea (2L) en adelante

Todas las pacientes con cáncer de mama que tengan sobre expresión de HER2, deben continuar terapia anti HER2, en caso de progresar durante o posterior al tratamiento anti HER2 en primera línea^{13,74,75,139,140}.

3.2.1. Eficacia de la combinación pertuzumab - trastuzumab

La eficacia de la combinación pertuzumab - trastuzumab como 2L, sólo ha sido evaluada en estudios fase II que han permitido considerar su uso luego de falla a trastuzumab-taxano^{158,159}, pero no hay estudios fase III que avalen esta consideración¹³.

3.2.2. Eficacia de lapatinib

El estudio fase III de Geyer y colaboradores¹⁶⁰ demostró la eficacia de lapatinib asociado a capecitabina, comparado a capecitabina como monoterapia en pacientes previamente tratadas con trastuzumab, antraciclinas y taxanos, observándose un beneficio significativo en el TTP sin aumento de la SG¹⁶¹.

Otro ensayo fase III evaluó la combinación de trastuzumab más lapatinib vs lapatinib en monoterapia, en pacientes que habían recibido múltiples líneas de tratamiento con trastuzumab (4-5L), demostrando que la combinación aumentó la SLP¹⁶² y la SG; se incluyeron pacientes que inicialmente recibieron monoterapia y luego la combinación al progresar¹⁶³, lo que sugiere la ventaja de mantener trastuzumab más allá de la progresión¹⁶³.

3.2.3. Eficacia de trastuzumab - emtamsina (T-DM1)

El estudio EMILIA¹⁶⁴ evaluó la eficacia de T-DM1, comparado con la combinación capecitabina - lapatinib en 991 pacientes previamente tratadas con trastuzumab y un taxano, mostrando un beneficio significativo en la SLP, la SG, perfil de seguridad y TTP¹⁶⁴, independientemente del número de líneas de terapia previa. Estos resultados permiten que se considere a T-DM1 como la terapia de 2L de elección^{13,74,75,139,140}. No hay estudios que evalúen beneficio de T-DM1 luego de falla a pertuzumab- trastuzumab^{74,75}.

Más recientemente, los resultados del estudio TH3RESA¹⁶⁵ han mostrado un beneficio en la SLP y en la SG en pacientes que reciben T-DM1, luego de dos o más líneas previas de tratamiento que incluyan trastuzumab y lapatinib.

En conclusión:

- Se debe administrar T-DM1 a pacientes que han progresado

a una primera línea con trastuzumab-taxano.

- La combinación lapatinib y trastuzumab o lapatinib y capecitabina pudieran ser opciones en pacientes que han fallado a una primera línea de tratamiento.
- Se ha demostrado la eficacia de T-DM1 y de lapatinib, en pacientes que han recibido varias líneas de tratamiento.
- Se sugiere mantener el tratamiento anti HER2 luego de la progresión.
- Pacientes en remisión completa durante algunos años, podría suspenderse la terapia anti HER2 y reiniciarla en caso de recaída.

c.3.3. Pacientes RH positivo, HER2 positivo

Todas las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, RH y HER2 positivos, deben recibir de inicio terapia anti HER2 con quimioterapia. Si hay alguna contraindicación se administrará terapia endocrina con anti HER2^{13,74,75,139,140}.

El estudio TAnDEM¹¹⁰, evaluó la eficacia de la combinación anastrozol con trastuzumab, comparado con anastrozol como monoterapia en 207 pacientes postmenopáusicas con enfermedad metastásica en 1L y demostró un beneficio significativo en la SLP ($p=0,0016$), aunque no hubo diferencias en la SG; cabe destacar que en un porcentaje importante de las pacientes, el estatus del RH era desconocido o negativo. Las pacientes con esta combinación, presentaron una mayor frecuencia de eventos adversos¹¹⁰. También ha sido estudiada la combinación trastuzumab con letrozol vs letrozol en el estudio eLECTRA¹⁶⁶ que mostró un beneficio significativo en el tiempo hasta la progresión con la combinación. La combinación lapatinib con letrozol vs letrozol fue evaluada en 208 pacientes, como primera línea de tratamiento y demostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión ($p=0,019$) y un mayor beneficio clínico¹¹¹. No hay estudios aleatorios que demuestren la eficacia de la hormonoterapia de mantenimiento asociado a terapia anti HER2, luego de quimioterapia, pero pudiera ser una alternativa en pacientes con enfermedad estable^{13,74,75}.

Conclusión

En los últimos años se han producido grandes avances en el manejo sistémico del cáncer de mama; las implicaciones clínicas de la genética y de los subtipos fenotípicos han permitido el desarrollo de nuevos agentes, nuevas estrategias y mejores regímenes terapéuticos que están cambiando el futuro del tratamiento de esta neoplasia. La evidencia de mutaciones genéticas con riesgo a desarrollar cáncer de mama, diferentes a BRCA 1 y 2, aunado a la investigación

de drogas específicas en este subgrupo de pacientes; el desarrollo y la combinación de nuevas terapias anti HER2, el uso prolongado de hormonoterapia o su asociación con terapias dirigidas para vencer mecanismos de resistencia hormonal y el uso de inmunoterapia combinada o no a quimioterapia para los tumores triple negativo, entre otras estrategias actualmente en desarrollo, permitirán individualizar de manera óptima la terapia del cáncer de mama.

Referencias bibliográficas

1. Li CI, Daling J, Malone K. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol.* 2003;21:28-34.
2. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012;30: 2601-608.
3. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M et al. Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26: 1533-46.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365 (9472):1687-17.
5. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381:805-16.
6. Gray R, Rea D, Handley K, Bowden S, Perry P, Earl M et al. ATOM: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl): Abstract 5.
7. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ 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(19):1793-802.
8. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2017. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
9. Pagani O, Regan M, Walley B, Fleming G, Walley B, Fleming G et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:107-18.
10. Harold J, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz T, Davidson N, Gelmon K et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol.* 2016;34:4628-35.
11. Tevaarwerk A, Wisinski K, O'Regan R. Endocrine therapy in premenopausal hormone receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract.* 2016; 12 (11): 1148-56.
12. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel).* 2015;10(2):124-30.
13. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2016. p 56.
14. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1845-53.

15. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1965-71.
16. Mann BS, Johnson JR, Kelly R, Sridhara R, Williams G, Pazdur R. Letrozole in the extended adjuvant treatment of postmenopausal women with history of early-stage breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5671-77.
17. Mantas D, Kostakis JD, Markopoulos C. Aromatase inhibitors: A comprehensive review in mechanisms of action, side effects and treatment in postmenopausal early breast cancer patients. *Hellenic J Surg* 2016;88(4):245-51.
18. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JS, Coates AS, Jones SE et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol.* 2012;30:709-17.
19. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L et al. Assessment of letrozole a tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011;12:1101-108.
20. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1135-141.
21. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss JM et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28:509-18.
22. Niravath P, Mothaffar F, Rimawi MF, Osborne CK. Aromatase Inhibitor Adverse Effects: Are We Sweeping Them Under the Rug? *J Clin Onc.* 2014;32(33):3779.
23. Hershman DL. Sticking to It: Improving outcomes by increasing adherence. *J Clin Onc.* 2016;34(21):2440-42.
24. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016;375:209-19.
25. NSABP B-42 Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Geyer CE, Fehrenbacher L, Graham ML et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial to evaluate extended adjuvant endocrine therapy (5 years of letrozole) in postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer who have completed previous adjuvant endocrine therapy: Initial results of NRG oncology/NSABP B-42. 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S1-05.
26. Tjan-Heijnen VC, Van Hellemond IE, Peer PG, Swinkels AC, Smorenburg CH, Van der Sangen M. First results from the multicenter phase III DATA study comparing 3 versus 6 years of anastrozole after 2-3 years of tamoxifen in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer. 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S1-03.
27. Blok EJ, van de Velde CJH, Meershoek-Klein Kranenbarg EM, Putter H, van den Bosch J, Maartense E et al. Optimal duration of extended letrozole treatment after 5 years of adjuvant endocrine therapy; results of the randomized phase III IDEAL trial (BOOG 2006-05). 2016. San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S1-04.
28. Chen JY, Kuo SJ, Liaw YP, Avital I, Stojadinovic A, Man YG et al. Endometrial Cancer Incidence in Breast Cancer Patients Correlating with Age and Duration of Tamoxifen Use: a Population Based Study. *J Cancer* 2014; 5(2):151-155.
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Coleman R, Powles T, Paterson A, Gnani M, Anderson S, Diel I et al. Adjuvant bisphosphonates treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2015;386:1353-61.
30. Van Poznak CH; Temin S; Yee GC; Janjan NA; Barlow WE; Biermann JS, et al. American Society

of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1221-27.

31. U.S. Food and Drug Administration 2016. Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa) Information. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm101551.htm>
32. Eisen A, Fletcher G, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF et al. Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. *Current Oncology* 2015;22(1): 67- 81.
33. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, Provenzano E, Schmidt MK, Sherman MK et al. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer* 2012;107:800–807.
34. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnani M, Piccart-Gebhart M et al. Tailoring therapies improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1533–46.
35. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clark M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet.* 2012; 379(9814): 432–44.
36. Shulman LN, Cirrincione CT, Berry DA, Heather P. Becker HP, Edith A. Perez EA et al. Six cycles of doxorubicin plus cyclophosphamide or paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101. *J Clin Oncol* 2012;30:4071-76.
37. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, 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; 21:976–83.
38. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher 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;23:3686–96.
39. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer S. Dose-Dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010;102 (24):1845–54.
40. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Beck JR, Ross E, Wong YN; et al. Time to surgery and breast cancer survival in the United States. *JAMA Oncol.* 2016;2(3): 330-39.
41. Wolmark N, Mamounas EP, Baehner FL, Butler S, Tang G, Jamshidianet F, et al. Recurrence score and quantitative ER expression to predict in late distant recurrence risk in ER+ BC after 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2014; 32(5s suppl): abstr 11024.
42. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, Gao D, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and Counter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer.* 2014; 14:177.
43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer. Version 1, 2017.
44. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A, Glaspy J et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):72-80.
45. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2353-60.

46. Budd GT, Barlow WE, Halle C.F, Moore A, Hobday TJ, James A. Stewart; et al. SWOG S0221: A phase iii trial comparing chemotherapy schedules in high-risk early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;33:58-64.
47. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009; 27:1177-1183.
48. Senkus E, Kyriakides S, Ohono S, Perault-Lorca F, Poortmans P, Rutgens E et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 (suppl 5):8-30.
49. Denduluri N, Somerfield M, Eisen A, Holloway J, Hur A, Lyman G et al Selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for human epidermal growth factor receptor 2(her2)-negative and adjuvant targeted therapy for HER2-positive breast cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2416-27.
50. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:972-79.
51. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D et al. erB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1361-70.
52. Cancer Care of Ontario (CCO) (Internet) Ontario, Canada. Evidence-based Series 1-24 Version 2 - Education and Information 2015. Available at: <https://www.cancercareontario.ca/guidelines-advice/types-of-cancer/696>. Accessed april 2017.
53. National Cancer Institute (NCI) USA Government (Internet) Bethesda, USA. Available at: https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq#link/_1054_toc. Accessed april 2017.
54. Bear H, Anderson S, Smith R, Geyer C, Mamounas E, Fisher B et al. Sequential preoperative or postoperative Docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2019-27.
55. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. 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.
56. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-94.
57. Barroso-Sousa R, Silva DDFR, Alessi JVM, Mano MS. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current role and future perspectives. *ecancermedicallscience.* 2016;10:609. doi:10.3332/ecancer.2016.609.
58. Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Dixon RC. Prospective randomized trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet.* 1988;331: 679-81.
59. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004272.
60. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10 year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11(12):1135-41.
61. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Skene A, Blohmer JU, Ashley SE 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.* 2005;23:5108-116.

62. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, Salter J et al. IMPACT Trialists Group. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;17;99(2):167-70.
63. Cataliotti, L. Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative 'Arimidex' Compared to Tamoxifen (PROACT). *Cancer.* 2006;106(10):2095-103.
64. Ellis MJ Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype—ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol.* 2011;29(17) 2342-49.
65. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63(2):261-66.
66. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13 (4):345-52.
67. Saleh RR, Bouganin M, Hilton J, Arnaout A, Clemons M. Neoadjuvant endocrine treatment for breast cancer: from bedside to bench and back again?. *Curr Oncol*, 2014;21; e122-28;
68. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhk AA et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110(2):244-54.
69. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* 2012;23(12): 3069-74.
70. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Kroep JR, Putter H et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients—a phase II trial. *Eur J Cancer.* 2014;50(13):2190-200.
71. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C, Moss N, Gandhi A, Wilson C et al. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144 (3):569-76.
72. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1380-88.
73. Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso MJ, Cardoso F. Management of locally advanced breast cancer—perspectives and future directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(3):147-62.
74. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(1):16-33.
75. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast.* 2017;31:244-59.
76. Stover D, Bell C, Tolaney SM. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy considerations for triple negative breast cancer. *Am J Hematol Oncol.* 2016;12(3):6-12.
77. Swain SM, Jeong J, Geyer CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. *Cancer Res* 2009;69(2 Suppl):A75.
78. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al, Neoadjuvant docetaxel in

- breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer*. 2002;3(2):S69-74.
79. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79(1):S19-24.
 80. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(13):2988-95.
 81. Untch M, Mobus V, Kuhn W, Muck BR, Thomssen C, Bauerfeind I et al. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2938-45.
 82. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, 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(12):2676-85.
 83. Gradishar WJ, Wedam SB, Jahazeb M, Erban J, Limentani SA, Tsai KT, Swain SM. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer, *Ann Oncol*. 2005;16(8):1297-304.
 84. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, Jahanzeb M, Lewis D. Phase II study of neoadjuvant docetaxel/vinorelbine followed by surgery and adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide in women with stage II/III breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2006;6(6):511-17.
 85. Medioni J, Huchon C, LeFrere-Belda MA, Hofman H, Bats AS, Eme D et al. Neoadjuvant dose-dense gemcitabine plus docetaxel and vinorelbine plus epirubicin for operable breast cancer: improved prognosis in triple negative tumors. *Drugs RD*, 2011;11(2):147-57.
 86. Chen XS, Nie XQ, Chen CM, Wu JY, Wu J, Lu JS et al. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(5):961-67.
 87. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):843-50.
 88. Ellis GK, Barlow WE, Gralow JR, Hortobagyi GN, Russell CA, Royce M et al. Phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide vs weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer: SWOG 0012. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):1014-21.
 89. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(8):542-51.
 90. Tutt A EP, Kilburn L, Gilett C. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C), compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer. 2014. San Antonio Breast Cancer Symposium: December 9-13, 2014 San Antonio, TX.
 91. von Minckwitz G, Scheneeweiss A, Loibl S, Salat C, Rezai M, Blohmer J et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2 positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747-56.
 92. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, Berry DA, Jasinski S, Weisberg TF et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance).

Ann Surg. 2015;262(3):434-39.

93. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, Yau C, van't Veer LJ et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:23-34.
94. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Liu Q, Robidoux A et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1037-48.
95. Gerber B, Loibl S, Eidtmann H, Rezai M, Fasching P, Tesch H et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane -based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancer; results from the GeparQuinto Study (GBG 44). *Ann Oncol*. 2013;24(12):2978-84.
96. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2011;20(6):485-90.
97. US Food and Drug Administration. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of high risk early stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval. Available at: <http://goo.gl/33oJ>. Published October 6, 2014.
98. Cortazar P, Zhang L, Prowell T. Potential of neoadjuvant trials to support drug approval in high risk early breast cancer. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2014;25 (2):112-15.
99. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anti-cancer Drugs*. 2011;22(2):128-35.
100. Abramson V, Arteaga CL. New strategies in HER2-overexpressing breast cancer: many combinations of targeted drugs available. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):952-958.
101. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1124-1130.
102. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, Holmes E, Di Cosimo S, Swaby R et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1137-46.
103. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH et al. CLEOPATRA StudyGroup. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-19.
104. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-84.
105. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.
106. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800.
107. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Wilhelm M, Kummel S, Potenbergal J et al. Final analysis of WSG-ADAPT HER2 /HR phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy versus trastuzumab endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. December 8-12, 2015; Abstract S5-03.

108. Park JW, Liu MC, Yee D, De Michele A, Van't Veer L, Hylton N et al. Neratinib plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: efficacy results from the I-SPY 2 TRIAL ACCR annual Meeting. April 5-9. *Cancer Res* 2014; 74(19 suppl). Abstract CT227.
109. Giuliano M, Trivedi M, Schiff R. Bidirectional crosstalk between the estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2 signaling pathways in breast cancer: molecular basis and clinical implications. *Breast Care*.2013;8:256-262.
110. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5529–37.
111. Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5538–46.
112. Arpino G, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, Easton V, Schuhmacher C, Restuccia E et al. Primary analysis of PERTAIN: A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)*; December 6-10, 2016; Abstract S3-04.
113. Milani A, Geuna E, Mittica G, Valabrega G. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions. *World J Clin Oncol*. 2014;5:990–1001.
114. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:736–750.
115. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001;19:343-53.
116. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol*. 1998;16:994-99.
117. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, Rivera E, Chung C, Phan SC et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010;28:3917-21.
118. Cheung KL, Agrawal A, Folkerd E, Dowsett M, Robertson J, Winterbottom C et al. Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in pre-menopausal women. *Eur J Cancer*. 2010;46:2936-42.
119. Litherland S, Jackson IM. Antioestrogens in the management of hormone-dependent cancer. *Cancer Treat Rev*. 1988;15(3):183-94.
120. Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: A literature-based meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2011;11:246-51.
121. Bonnetierre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P 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;18:3748-57.
122. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:4883-90.

123. Ellis MJ, Bondarenko I, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A et al. LBA14_PR - FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2016; 27(6):1-36.
124. Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:1919-25.
125. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(5):435-44.
126. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko I, Kulyk S et al: The cyclin dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:25-35.
127. Finn RS, Martin M, Rugo H, Jones S, Im S-A, Gelmon K et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925-36.
128. Hortobagyi GN, Stemmer S, Burris H, Yap Y-S, Sonke G, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive Advanced Breast Cancer *N Engl J Med*. 2016;375:1738-48.
129. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Results From EFFECT. *J Clin Oncol*. 2008;26:1664-70.
130. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):989-98.
131. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko I, Khasanovet R et al. Final overall survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:337-44.
132. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard K, Lebrun F, Ito Y et al: Everolimus plus exemestane for hormone-receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: Overall survival results from BOLERO2. *Ann Oncol*. 2014;25:2357-62.
133. Cristofanilli M, Turner N, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:425-439.
134. Reis-Filho J, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011;378:1812-23.
135. Cortes J, Crown J, Awada A, Schmid P, Gianni L, Garcia-Estevéz L et al. Overall survival (OS) from the phase 2 study of enzalutamide, an androgen receptor (AR) signaling inhibitor, in advanced triple-negative breast cancer (aTNBC). *Eur J Cancer* 2015;51(Suppl. S3): S265. abstr. 1802.
136. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, Saghatchian M, Dalenc F, Mailliez A. Phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol*. 2016;27:812-18.
137. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomized study. *Lancet* 2011; 377: 914-23.
138. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G et al. Phase III open-label

- randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015;33:594-601.
139. Alba E, Anton A, Barnadas A, Barrajón E, Blancas I, Carrasco E et al. Guía GEICAM de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Metastásico. 2015:211-25. Disponible en: <http://www.geicam.org>.
 140. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Nancy E et al; American Society of Clinical Oncology. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2078-99.
 141. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:461-71.
 142. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-34.
 143. Dang C, Iyengar N, Datko F, D'Andrea G, Theodoulou M, Dickler M et al. Phase II Study of Paclitaxel Given Once per Week Along With Trastuzumab and Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33 (5):442-48.
 144. Smyth LM, Iyengar NM, Chen MF, Popper SM, Patil S, Wasserheit-Lieblich C et al. Weekly paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2- overexpressing metastatic breast cancer: overall survival and updated progression-free survival results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158:91-97.
 145. Perez EA, López-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Easton V, Kamber J et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET: Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res*. 2016;18:126.
 146. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte PF et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) ± pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. *J Clin Oncol*. 2015;33, (suppl; abstr 507).
 147. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-92.
 148. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; (6). Art. No.: CD006242.
 149. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4265-74.
 150. Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, Hozumi Y, Fujiwara Y, Masuda N et al. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: The JO17360 Trial Group. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119:127-36.
 151. Seidman A, Berry DA, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008;26:1642-49.

152. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodou D, Loesch D et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-92.
153. Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, Von Minckwitz G et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):149-56.
154. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-72.
155. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-71.
156. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina LM, De Fatima Dias Gai M, Reyes DO et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):976-83.
157. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, Huntsman DG, Manikhas A, Di Leo A et al. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol*. 2015;33(14):1574-83.
158. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138-44.
159. Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1594-600.
160. Geyer C, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
161. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924-934.
162. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-30.
163. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Aktan G et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2585-92.
164. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-91.
165. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, Lo Russo PM, Ferrero JM et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):689-99.
166. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer: Results of the eLECTRA trial. *Breast*. 2012;21:27-33.

10. Evaluación anatomopatológica post-neoadyuvancia

Dr. Gino I. Bianchi (Coordinador), Dra. Sandra Romero, Dra. Jemcy Graceanilha Jahon Tovar, Dra. Marihorgen Pérez Peña, Dra. Fabiola José Lanz Urbina, Dr. Gonzalo Barrios Lugo

Resumen

El tratamiento sistémico previo a la cirugía en pacientes con cáncer de mama tiene doble finalidad: reducir el tamaño tumoral para aplicar conductas quirúrgicas menos radicales y evaluar en vivo la respuesta del tumor a diferentes agentes quimioterápicos. Existen diversos sistemas internacionales que tratan de estandarizar la evaluación de la respuesta del tumor a la terapia neoadyuvante. La aplicación práctica de todos los sistemas poseen un denominador común: tratamiento multidisciplinario de las pacientes antes, durante y después de la cirugía preservadora; la biopsia con aguja gruesa es fundamental para el diagnóstico inicial, evaluación del perfil inmunohistoquímico de receptores hormonales, estatus de HER 2 e índice de proliferación celular así como la comparación de la biopsia diagnóstica con la histología de los especímenes post neoadyuvancia para evaluar la reducción de la celularidad, especialmente en aquellos casos en los que no es posible determinar el lecho tumoral con clip metálicos. La evaluación clínica sistematizada de la axila permite por un lado evaluar la respuesta de la axila al tratamiento neoadyuvante y por otro, la aplicación de técnicas para el estudio de ganglio centinela en pacientes postneoadyuvancia. Los estudios por imágenes con mamografía, tomosíntesis, ultrasonido y resonancia magnética constituyen el gold estándar en la evaluación clínica de las pacientes con cáncer de mama. La inclusión del perfil genético para la categorización de pronóstico es parte del estudio actualizado de toda paciente con diagnóstico de cáncer de mama que nos permitirá hacer el correcto estadiaje para aplicación de terapias efectivas contra la enfermedad.

Palabras claves: Neoadyuvancia, cirugía preservadora, post neoadyuvancia, estadificación, ganglio centinela

Introducción

La terapia sistémica neoadyuvante en el cáncer de mama tiene por finalidad hacer un tumor operable reduciendo el tamaño del mismo, y observar en vivo el efecto de las drogas sobre tamaño del tumor. Para la evaluación de este último efecto y comparar el efecto los diversos agentes farmacológicos utilizados, y los que están actualmente en fase de desarrollo, es necesario unifor-

mizar el método de estudio anatomopatológico del espécimen mamario obtenido luego de concluir la terapia, razón por la cual es imperativo un método de estudio consensuado y uniforme de estas piezas de mastectomía.

Terapia sistémica neoadyuvante en la mama. Concepto y generalidades.

Como tal se entiende aquella que se administra en forma previa al tratamiento quirúrgico¹. Los objetivos de este tipo de tratamiento son el de obtener una respuesta patológica completa, lograr la reducción del tamaño tumoral y así hacerlo operable y/o poderlo tratar con cirugía preservadora, y de esta manera proveer un modelo *in vivo* para estudiar la respuesta del tumor a los agentes terapéuticos².

Su utilización se está incrementando progresivamente en el tratamiento del cáncer de mama en estadios tempranos. La respuesta al tratamiento, la cual está dada por la llamada respuesta patológica completa, es un importante parámetro en la evaluación de nuevos medicamentos en las protocolos clínicos de neoadyuvancia como indicador pronóstico^{3,4} y además sirve para la toma de decisiones terapéuticas adicionales en las pacientes afectadas⁵. En este contexto, se impone la evaluación cuidadosa, sistemática y reproducible del espécimen quirúrgico post-neoadyuvancia.

Existen diferentes métodos para la evaluación anatomopatológica de la respuesta a la quimioterapia en el espécimen^{6,7,8,9} (Tabla 1); cada uno de ellos tiene ventajas y desventajas. Muchos han sido validados en su utilidad con respecto a sobrevida global, y sobrevida libre de enfermedad¹⁰⁻²⁰. Además de los anteriores, existen sistemas de clasificación que incorporan biomarcadores a la evaluación histológica, tales como el de carga tumoral residual proliferativa (*Residual Proliferative Cancer Burden*) el cual combina la carga tumoral residual con el índice de ki67 postratamiento²¹.

Tabla 1

Comparación de los sistemas para evaluar la respuesta a terapia neoadyuvante en cáncer de mama: Evaluación patológica (Modificado de Lakhani SR *et al*⁶.)

Nombre del Sistema	Ref.	Factores evaluados en la mama	RPC en la mama	Evaluación de ganglios linfáticos	Nº de Categoría de respuesta parcial
B-18	7	Cualquier efecto del tratamiento en el Ca. infiltrante	No Ca. Infiltrante	Sí. Tamaño de la mayor metástasis	1
Chevallier	8	Presencia de Ca. Infiltrante con esclerosis o fibrosis	No Ca. infiltrante o invasivo	Si	1
Sataloff	9	Presencia de Ca. Infiltrante y de efecto al tratamiento	Efecto terapéutico total o cercano al total	Si ± Efecto terapéutico	2
Miller-Payne	10	Celularidad de Ca. infiltrante presente	No Ca. Infiltrante	No	3
Carga de Cáncer Residual (RCB)	11	Tamaño del lecho tumoral en dos dimensiones. Celularidad del Ca. infiltrante residual.	No Ca. Infiltrante	Sí. Número y tamaño de la metástasis más grande	2 (Con tasas calculadas para cada caso)
AJCC	12	Tamaño del Ca. infiltrante	No Ca. Infiltrante	Sí. Numero	Hasta 4 (Depende de la categoría inicial T y N)
Índice Pronóstico de Nottingham Modificado (MNPI)	13	Tamaño del Ca. infiltrante y grado	No Ca. Infiltrante	Sí. Numero	3
Pinder	14	% de tumor remanente en la mama	No Ca. Infiltrante	Si. Presencia de evidencia de respuesta	Mama 3 Ganglios linfáticos: 1

Abreviaturas. AJCC (por American Join Comittee on Cancer). RPC: Respuesta Patológica Completa. b T, Tumor. Ca, Carcinoma; Ref: Referencia

Respuesta patológica completa (RPC) en el espécimen quirúrgico

La definición de RPC no es homogénea; esto hace que la interpretación de los datos provenientes de los diferentes estudios sea problemática^{22,23}. La Agencia Food and Drug Administration (FDA) define la RPC como ypT0/isypN0 o ypT0ypN0; es decir, que exige la ausencia de carcinoma invasor, tanto en la mama con en los ganglios linfáticos axilares y permite la presencia de carcino-

ma *in situ* en el lecho tumoral^{4,24}. El significado de carcinoma *in situ* residual solo, no está totalmente claro. Ambos ypT0is ypN0 y ypT0 ypN0 tienen un pronóstico similar⁴. En la tabla No. 2 se listan los parámetros concernientes a la verificación histopatológica de la RPC.

Tabla 2

Requerimientos para el diagnóstico de la Respuesta patológica completa (RPC) ²⁵

<ul style="list-style-type: none"> • No hay carcinoma invasor residual en la mama ni en ganglios axilares examinados.
<ul style="list-style-type: none"> • Adecuado muestreo del área de la mama: <ul style="list-style-type: none"> – Relacionar la zona a muestrear con los hallazgos clínicos e imagenológicos – Identificación del clip, si existe, o el lecho tumoral. – Identificar y mapear el área de mayor tamaño del tumor pretratamiento (dar 1 bloque por cada cm de tumor, en total entre 10 y 25 bloques).
<ul style="list-style-type: none"> • La inmunohistoquímica no es utilizada usualmente para identificar el tumor, pero pudiera ser de utilidad en casos seleccionados.
<ul style="list-style-type: none"> • Los ganglios linfáticos obtenidos deben ser seccionados y remitidos para estudio histológico en su totalidad.

Evaluación pretratamiento

Tumor

Se recomienda una biopsia con aguja gruesa (BAG), guiada por imágenes. Esta debe ser adecuada para establecer la certeza de infiltración; si la cantidad de carcinoma infiltrante es escasa, se sugiere nueva toma de biopsia o cirugía para establecer el diagnóstico, antes de iniciar tratamiento neo adyuvante.

El tamaño del tumor está basado en los estudios de imágenes y en el examen físico. El tipo histológico, grado tumoral, estatus de los receptores hormonales, HER2 y otros parámetros usados para determinar la terapia adyuvante deben ser evaluados en la BAG.

Es necesario obtener fragmentos de grosor aceptable que contengan suficiente material para asegurar el diagnóstico y poder hacer estudios especiales (estatus hormonal, HER2, ki67), además de tomar muestras de diferentes áreas del tumor. Sin embargo, remover demasiada cantidad de tumor por un exceso de muestreo interfiere con la evaluación de la respuesta a tratamiento.

Es obligatorio dejar un clip metálico de guía en el momento del diagnóstico²⁶. Si después del primer ciclo de quimioterapia la respuesta observada hace suponer que pueda darse una RPC, es imperativo el uso de clip para poder estar seguros que luego será adecuadamente resecado en la mastectomía.

Axila

La decisión de administrar terapia local y/o sistémica puede basarse en el status de la axila pre-tratamiento. La biopsia del ganglio centinela (BGC) no está recomendada pretratamiento, ya que la respuesta de los ganglios axilares es muy importante para establecer la sobrevida postneoadyuvancia. El estudio del ganglio centinela postneoadyuvancia si está fuertemente recomendado.²⁵

Para obtener información del estatus pre neoadyuvancia es recomendable realizar ultrasonido en los ganglios regionales y se sugiere Punción Aspiración por Aguja Fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG) de haber nódulos de sospecha²⁷.

Estadificación preoperatoria y quirúrgica postquimioterapia neoadyuvante

Las imágenes preoperatorias deben ser apropiadas para el estadio clínico y es importante documentarlas para evaluar la enfermedad residual. El volumen a ser resecado en la intervención quirúrgica dependerá de las imágenes preoperatorias. Toda la enfermedad residual debe ser removida con márgenes libres^{28,29,30}.

Información esencial que debe acompañar al espécimen quirúrgico post – neoadyuvancia

Debe ser suministrada información clínica pertinente al patólogo, estar claramente indicado que recibió tratamiento y haberse localizado el sitio previo del tumor y su tamaño original.

Examen macroscópico del espécimen

- a) *Muestreo*: Es importante el adecuado muestreo del área comprometida. No es necesario incluir en su totalidad el lecho tumoral, lo importante es hacer un buen mapeo. La información clínica y de imágenes es decisiva para seleccionar las áreas a evaluar. Cortar en fresco para identificar lecho tumoral y asegurar penetración del formol. El tumor residual es menos definido, más blando, difícil de detectar, por lo que se sugiere mapeo (por fotos y/o radiografía)³¹.

La figura 1 resume los posibles patrones de respuesta tumoral que se pueden encontrar y su asociación con problemas de muestreo que hace difícil estimar la extensión y celularidad residual.

Si el espécimen es pequeño, menor de 30 g o menor de 5 cm, se recomienda incluir en su totalidad usando igualmente un mapeo como guía. En resecciones de mayor tamaño, dar un bloque por cada centímetro por área del lecho tumoral, con un máximo de 25 bloques.

- b) *Grado tumoral y tipo histológico*. El método sugerido es igual al usado en la evaluación de especímenes sin tratamiento neo adyuvante; sin embargo, el tipo histológico puede ser más difícil de asegurar posterior a tratamiento

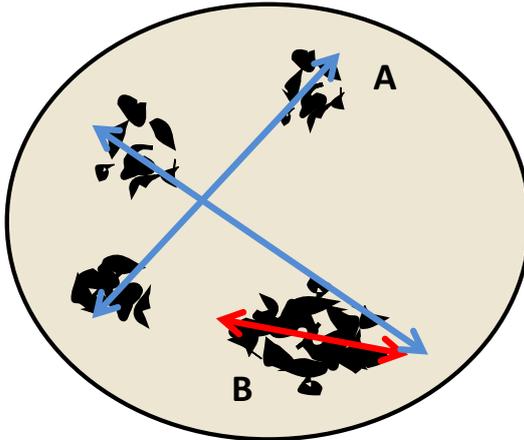
Figura 1

Diferentes escenarios en el reporte del cáncer de mama después de neoadyuvancia

Tumor residual presente como focos dispersos

Dos opciones para medir el tumor residual:

- Lecho tumoral en 2 dimensiones: la extensión de área comprometida por todas las islas con carcinoma invasor residual incluyendo el estroma.
- Tamaño tumoral de acuerdo al AJCC 7ma edición: Medida del foco más grande de tumor contiguo de carcinoma invasor, con una nota de la presencia de múltiples focos.



adyuvante. El tratamiento puede causar hiper cromasia nuclear y pleomorfismo. El índice mitótico puede estar disminuido¹⁴. Por lo tanto, el grado histológico en la pieza de resección debe ser comparado con lo observado ser la biopsia inicial. La heterogeneidad tumoral puede verse por áreas con diferente respuesta a la terapia. Si estas áreas están separadas por tejido adiposo deben evaluarse como tumores diferentes. El tumor más grande es el que debe usarse para estadificación y la carga residual tumoral.

Para evaluar el tamaño y extensión deben tomarse en cuenta dos parámetros: Disminución concéntrica y patrón de dispersión.

Con respecto a la celularidad, el tratamiento neoadyuvante se sabe que produce profundo efecto en la celularidad²⁸. El tamaño tumoral puede no disminuir, sin embargo, la celularidad si se verá disminuida y el comparar la biopsia pre y post tratamiento es de vital importancia^{10,14}.

Si esto último no es posible, puede estimarse con un promedio de celularidad a lo largo de las dos áreas más grandes del lecho tumoral. La presencia o ausencia de carcinoma *in situ* también debe ser documentada. La más reciente publicación del AJCC/UICC recomiendan medir el foco contiguo más largo excluyendo las áreas de fibrosis³².

La invasión tumoral linfocelular debe ser documentada.

- c) *Márgenes*: En casos de focos de carcinoma con respuesta variable, el tumor puede extenderse más allá de un margen negativo.

Es importante tener en cuenta los cambios morfológicos en las estructuras normales post-tratamiento neoadyuvante. El tejido mamario normal puede mostrar atipia, con núcleos agrandados, con pleomorfismo después de tratamiento adyuvante, sobre todo en las adyacencias del lecho tumoral, especial cuidado hay que tener al observar estos hallazgos y no sobre-diagnosticarlos como carcinoma *in situ*. La radiación causa estroma denso e hipocelular. Los lóbulos mamarios pueden verse escleróticos y las células ductales se pueden observar ligeramente irregulares y los núcleos hiper cromáticos. Hay reconocer estos cambios para no confundirlos con enfermedad residual

Evaluación de la axila post neoadyuvancia

El estado de los ganglios linfáticos axilares es un factor importante como pronóstico de sobrevida global y libre de enfermedad ^{5,33-39}.

La exactitud de la evaluación de ganglio centinela post neoadyuvancia sigue bajo investigación, especialmente en pacientes con axila positiva antes del tratamiento ^{40, 41}.

El procedimiento de evaluación de ganglio centinela es el mismo pre y post tratamiento. El número de ganglios positivos, el tamaño del depósito metastásico mayor debe ser informado, así como también la presencia de micrometástasis y células epiteliales aisladas ^{42,43}.

Generalmente se observa tumor en fondos de fibrosis e inflamación; al medir debe incluirse estas áreas. La presencia de fibrosis, lagos de mucina, histiocitos espumosos identifica un grupo de pacientes con respuesta intermedia.

Inmunohistoquímica

Receptores hormonales, her2, ki67 post- QTN

La expresión de los receptores hormonales puede variar luego de la quimioterapia neoadyuvante ^{44,45} y el tratamiento previo con trastuzumab resultar en incremento de la tasa de negativización ^{46,47}.

Las razones de las discordancias entre estas inmunorreacciones incluyen: fallas en la técnica, heterogeneidad intratumoral y cambios inducidos por la terapia. Sin embargo, ER, PR y HER2 no siempre son 100% reproducibles, ocurriendo algunos resultados discordantes (alrededor de un 10%) ⁴⁸.

En la práctica actual la escogencia del tratamiento se basa en los resultados obtenidos en el primer diagnóstico; sin embargo, las pacientes con receptores hormonales negativos pueden ser reevaluadas para ofrecerles alternativas

terapéuticas. Se recomienda no repetir estudios de rutina e indicarlos solamente cuando algún hallazgo pueda sugerir el cambio de tratamiento. Si hay discrepancias entre la biopsia pre y la biopsia post neoadyuvancia, debe considerarse repetir los marcadores en la biopsia inicial. El marcaje de ki67 está relacionado con la sobrevida a largo plazo, independientemente de que el paciente haya recibido quimioterapia o terapia hormonal ^{49,50,51}.

La inmunotinción con citoqueratinas no es indispensable para evaluación de la pieza quirúrgica post-neoadyuvancia, sin embargo, en casos dudosos puede servir para la identificación de las células tumorales residuales²⁵.

Imagenología en quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) o terapia sistémica primaria, se ha convertido en el estándar terapéutico para pacientes con carcinomas de mama (CM) localmente avanzados, carcinoma inflamatorio, así como pacientes en quienes por volumen de la enfermedad (relación volumen tumoral/mamario), se contraíndica la cirugía, teniendo como objetivo lograr una respuesta patológica completa, que de ser alcanzada, es un subrogado de sobrevida. Su mayor logro es transformar una enfermedad inoperable en operable e incluso, la QTN es usada para lograr una reducción de estadio que permita la realización de cirugías conservadoras en aquellas pacientes en las cuales era necesaria la mastectomía, obteniendo un mejor resultado cosmético⁵²⁻⁵⁷.

En la actualidad, el diagnóstico por imágenes es una herramienta fundamental en el abordaje multidisciplinario del paciente con cáncer de mama que ayuda a evaluar los factores pronósticos, valorar la extensión, multicentricidad, multifocalidad, bilateralidad, estableciendo el estado de la axila y, además, es una herramienta de apoyo en el diagnóstico histológico mediante biopsias guiadas por imágenes. Por otra parte, una vez establecida la necesidad de la QTN, permite evaluar la respuesta y optimización de la misma.

El diagnóstico del CM debe hacerse con mamografía digital y/o tomosíntesis mamaria en proyecciones cráneo caudal y medio lateral oblicua; según las necesidades, se solicitarán proyecciones complementarias como la compresión.

El ultrasonido mamario se practica como complemento de la mamografía en búsqueda de unifocalidad, multifocalidad, multicentricidad o bilateral y como "second look" de la resonancia magnética (RM) en los casos de imágenes sospechosas en dicho estudio que no fueron detectadas por los otros métodos. La evaluación ecográfica de la axila y los ganglios de la cadena mamaria interna, posiblemente, además de BAG, mejora la evaluación preoperatoria de los pacientes con cáncer de mama programados para cirugía conservadora de la mama⁵⁸. El examen axilar se realiza en decúbito supino, con el brazo colocado

hacia arriba e incluyendo de rutina la cola axilar de la mama. Debe evaluarse en sus tres niveles usando el pectoral menor como límite:

- Nivel I: Ganglios axilares bajos, correspondientes a los ubicados lateral e inferior al pectoral menor.
- Nivel II: Medios, incluyendo los ubicados detrás del pectoral menor.
- Nivel III: Altos, comprende los situados medialmente y superior a la porción súpero-medial del margen del pectoral menor, es decir de ubicación infraclavicular. En aquellos exámenes ecográficos donde se sospecha la presencia de ganglios comprometidos se debe realizar PAAF (21G) o BAG (con agujas 14-18-19 Gauge con pistola automática o semiautomática)⁵⁹⁻⁶¹.

Se define como ganglio ecográficamente sospechoso cuando presenta una o más de las siguientes características: Engrosamiento cortical con adelgazamiento o ausencia del hilio, ganglio difusamente hipoecoico, engrosamiento focal cortical excéntrico (mayor o igual a 3 mm), márgenes espiculados (extensión tumoral), o alteración en la relación del eje largo con el corto (tienden a ser más redondos), o que poseen una relación eje largo a corto menor de 2, siendo la sensibilidad y especificidad para la evaluación de compromiso axilar por ecografía del 63,2% y 88,7% respectivamente^{58,62}.

La RM es la mejor herramienta imagenológica que aporta información al grupo interdisciplinario para una planificación quirúrgica adecuada, permitiendo distinguir masa unifocal de multifocal, multicéntrica o bilateral y respuesta concéntrica o dendrítica-fragmentada luego de la QTN. Los estudios de RM deben realizarse con equipos de 1,5-3T, bobinas dedicadas, evaluadas e informadas por especialistas entrenados en RM de mama. En todos los casos se realizará mediante estudio dinámico tras la administración de contraste (gadolinio), valorando el tamaño y extensión tumoral, el componente *in situ* extenso, la relación con el complejo areola-pezón, la afectación del músculo pectoral, así como la presencia de focos adicionales o afectación de la mama contralateral. Ante la presencia de focos adicionales, se realizará una reevaluación mamográfica y/o ecográfica, biopsiando si es posible la lesión por estos métodos La RM debe practicarse antes de iniciar QTN.

Una vez que se ha establecido la necesidad de QTN, previa a la planificación de la cirugía preservadora, debe procederse a la colocación del clip metálico de referencia el cual puede ser colocado bajo guía mamográfica o ecográfica previo al primer ciclo de QN con 1 o varios marcadores situados en el centro o la periferia del tumor, respectivamente. En todos los casos durante el tratamiento radioquirúrgico, se practican mamografías de las piezas quirúrgicas para verificar la presencia de los clips. La evaluación de la respuesta a la QTN es clínica y paraclínica con mamografía, ecografía y de ser posible con RM mamaria, que es el estudio con mayor precisión para determinar el tamaño tumoral y el tipo de respuesta⁶².

La mamografía, demostró ser útil en la evaluación de la extensión tumoral pretratamiento en especial en las pacientes que poseían microcalcificaciones. La valoración de respuesta radiológica se realizara según la clasificación consensuada del Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama (GEICAM)⁶³ como:

- No respuesta (NR): Cuando no se observen cambios o se observe progresión.
- Respuesta Parcial menor (RP menor): Reducción del tamaño tumoral menor del 50%.
- Respuesta Parcial Mayor (RP mayor): Reducción del tamaño tumoral mayor del 50%.
- Respuesta Completa (RC): Ausencia de tumor residual.

En las mamas densas, la ecografía y la RM fueron más sensibles que la mamografía para la detección de carcinoma invasor. Los exámenes de RM preoperatorios deben realizarse dentro de las 2 semanas posteriores al último ciclo de QN y dentro de las 2 semanas previas a la cirugía. La respuesta radiológica por RM fue comparada, cuando fue posible, con las imágenes preoperatorias. Se definieron 4 tipos de respuesta por RM: ⁶⁴

- Respuesta completa (cRR): No se logra identificar cáncer ni áreas de realce o cuando se obtuvo realce igual o menor al del tejido vecino (probable respuesta completa),
- Respuesta parcial: Se obtuvo reducción igual o mayor al 30% del tamaño inicial,
- Tumor residual: Se identifica lesión remanente mínima o área de realce en el sitio tumoral,
- Enfermedad estable: No existieron diferencias de reducción tumoral mayores al 30%^{65,66}.

Cirugía preservadora posterior a Quimioterapia Neoadyuvante

Posterior a los trabajos del Instituto de Tumores de Milán, a finales de los años 80, se estableció que un porcentaje, entre 15 a 20% de los pacientes con lesiones mamarias malignas localmente avanzadas, eran susceptibles de ser sometidos a cirugía preservadora de la mama después de haber recibido quimioterapia primaria o neoadyuvante^{67,68}.

Las directrices para realizar este procedimiento, son las mismas que se siguen en la cirugía preservadora de los estadios tempranos y se deben observar los siguientes parámetros: buena respuesta a la quimioterapia de inducción, el tumor debe ser medible por imágenes antes y después de recibir el tratamiento con quimioterapia, no deben existir micro calcificaciones extensas en la mamografía ni lesiones multicéntricas, sin cambios extensos en la piel y asegurar un buen resultado estético. En la biopsia definitiva es importante observar márgenes adecuados y sin un componente intraductal extenso⁶⁸.

La marcación o tatuaje con tinta china del área tumoral original, sirve como patrón para la evaluación periódica clínica de la respuesta y como referencia en el momento quirúrgico, sobre todo si la respuesta es considerada como completa^{68,69}.

Es de resaltar, que el manejo de estos casos debe ser multidisciplinario, con la participación del cirujano, el oncólogo médico, el radioterapeuta. Es importante destacar el papel fundamental del anatomopatólogo durante la cirugía y después de ella^{68,69}.

El tratamiento neoadyuvante ha mostrado tasas de respuesta objetiva, entre un 50% al 70%⁷⁰, lo que nos lleva a plantear el tipo de cirugía que debemos realizar, para un mejor control local⁷⁰.

En el estudio NSABP 27⁷¹ se dividieron los pacientes en tres brazos A) Brazo 1 AC x 4 ciclos, seguidos de cirugía. B) Brazo 2 AC x 4 ciclos, seguido de docetaxel x 4 ciclos, seguidos de cirugía y C) Brazo 3 AC x 4 ciclos, seguido de cirugía, seguido de docetaxel por 4 ciclos y se demostró en 2411 pacientes de la muestra, que en el brazo 2 hubo un mayor número de cirugías preservadoras, pero sin ninguna diferencia entre los 3 brazos en la sobrevida libre de enfermedad, ni en la sobrevida global.

Estudios como éste han hecho posible elevar las cirugías preservadoras posterior a quimioterapia neoadyuvante, entre un 13 % y un 80%, según las fuentes consultadas⁶. Las tasas de recurrencia, en este tipo de cirugía van desde un 9%⁷³ hasta un 16%⁷⁴.

Las cifras reportadas en nuestro país, del número de cirugías preservadoras realizadas después de quimioterapia neoadyuvante son bajas y van desde 95 hasta 16%^{67,69}.

¿Cuál es el papel del cirujano?

La resección debe ser hecha garantizando márgenes negativos, de ahí la importancia de marcar las dimensiones del tumor antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante⁷⁵ para así, obtener márgenes adecuados durante la intervención.

¿Cuál es el papel del anatomopatólogo?

Evaluar cuidadosamente los márgenes del tumor, ya que de esto depende la recidiva⁷⁶, esta determinación debe realizarse durante el acto operatorio y en la pieza definitiva, de ahí la importancia de referir los márgenes durante el acto quirúrgico. Actualmente es importante la información derivada de los estudios inmunohistoquímicos, los perfiles de expresión genéticos, que permiten clasificar a los pacientes como de mejor o peor pronóstico.

¿Cuál es el papel del oncólogo médico?

Es quien inicia el tratamiento y durante la neoadyuvancia, debe evaluar y cuantificar la respuesta clínica del tumor y la axila, clasificándola como A) respuesta completa con total remisión clínica del tumor, B) repuesta parcial con reducción mayor o igual al 50%. C) respuesta pobre y D) Progresión del tumor.

¿Cuál es el papel del imagenólogo?

Mediante los estudios mamográficos o ecográficos, realiza la medición de la reducción o no, del tumor al tratamiento, para tener así una cuantificación objetiva de la respuesta. La selección rigurosa del paciente con enfermedad neoplásica de mama localmente avanzada que va a ser sometida a una cirugía preservadora, garantiza el éxito del procedimiento terapéutico planteado y son diversos los estudios que reportan la posibilidad de realizar el tratamiento conservador, pero sin mostrar mejoría en las cifras de sobrevida libre de enfermedad, ni sobrevida global ⁷¹⁻⁷⁸.

En la actualidad, conocemos que la adición del trastuzumab, en aquellos pacientes que expresan el CerB2, aumenta la repuesta completa hasta en un 60% de los casos. Se contraindica la cirugía preservadora, en aquellos pacientes con lesiones multifocales en la mama, con microcalcificaciones diseminadas, infiltración de la dermis, infiltración de los linfáticos dérmicos o con carcinoma inflamatorio ⁷⁷.

Con respecto a la determinación del ganglio centinela, en estos pacientes con enfermedad localmente avanzada: se reporta una identificación de 85%, con una tasa de 15%, de falsos negativos, por lo que aun, su uso no se ha recomendado ^{80,81,82}. En fin, consideramos la cirugía preservadora en cáncer de mama localmente avanzado posterior a quimioterapia neoadyuvante, como un tratamiento privilegiado en pacientes cuidadosamente seleccionadas.

Conclusiones

- La terapia sistémica neoadyuvante en el cáncer de mama tiene por finalidad hacer un tumor operable reduciendo el tamaño del mismo, y observar en vivo el efecto de las drogas sobre su tamaño.
- Es fundamental marcar el tumor antes de comenzar con la QTN para el estudio anatomopatológico de la pieza de resección.
- El efecto de la QTN en el carcinoma mamario es evaluado en el espécimen de resección de la mama afectada, y lo esperado es conseguir una respuesta patológica completa.
- Existen diferentes sistemas para evaluar la respuesta patológica a QTN en la mama
- Los parámetros anatomopatológicos a evaluar incluyen: el tamaño /yo volumen del tumor residual, el tipo histológico, el grado histológico, la presencia de carcinoma *in situ*, el estado de los márgenes quirúrgicos de resección, y el estado de los ganglios linfáticos axilares.

- No se recomienda la utilización de la técnica de ganglio centinela previamente a la QTN.
- La determinación de factores pronósticos inmunohistoquímicos en el espécimen post- QTN debe ser racionalizada.
- El estudio por imágenes es fundamental en el diagnóstico imagenológico, evaluando los factores pronósticos, valorando la extensión, multicentricidad, multifocalidad, bilateralidad, estableciendo el estado de la axila y además es una herramienta de apoyo en el diagnóstico histológico mediante biopsias guiadas por imágenes.
- Las condiciones para la realizar cirugía preservadora en las pacientes tratadas con QTN, son las mismas que se siguen en la cirugía preservadora de los estadios tempranos, a saber: buena respuesta a la quimioterapia de inducción, el tumor debe ser medible por imágenes antes y después de recibir el tratamiento con quimioterapia, no deben existir micro calcificaciones extensas en la mamografía y no deben existir lesiones multicéntricas, no deben haber cambios extensos en la piel y se debe asegurar un buen resultado estético.

Referencias bibliográficas

1. Zaharia M, Gómez H. La quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2013;30(1):73-78.
2. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2010;101(4): 283-91.
3. Esserman LJ, Woodcock J. Accelerating identification and regulatory approval of investigational cancer drugs. *JAMA*. 2011;306(23):2608-609.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
5. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE Jr et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30(32): 3960-66.
6. Lakhani S R, Ellis I O, Schnitt S J, Tan P H, Van de Vijver MJ. World Health Organization classification of tumors of the breast. 2012. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC).
7. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer*. 2002;95(4):681-95.
8. Chevallier B, Roche H, Olivier J P, Chollet P, Hurteloup P. Inflammatory Breast Cancer: Pilot Study of Intensive Induction Chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993;16(3): 223-28.
9. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome *J Am Coll Surg*. 1995;180(3):297-306.

10. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12(5):320-27.
11. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25(28):4414-22.
12. Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW et al. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(15):1137-42.
13. Abrial SC, Penault-Llorca F, Delva R, Bounoux P, Leduc B, Mouret-Reynier MA et al. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;94(3): 255-63.
14. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007; 50(4): 409-17.
15. Chollet P, Amat S, Belembaogo E, Curé H, de Latour M, Dauplat J et al. Is Nottingham prognostic index useful after induction chemotherapy in operable breast cancer?. *Br J Cancer* 2003; 89:1185-91.
16. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995;180:297-306.
17. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoufils I, Cayre A, Mouret-Reynier MA, Leheurtier M et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008;39:1221-28.
18. Romero A, García-Sáenz JA, Fuentes-Ferrer M, López García-Asenjo JA, Furió V, Román JM et al. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. *Ann Oncol* 2013;24:655-61.
19. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracín C, Downs-Kelly E, Morkowski J, et al. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol* 2015;28:913-920.
20. Symmans WF, Wei C, Gould R et al. Long-term prognostic value of residual cancer burden (RCB) classification following neoadjuvant chemotherapy [abstract S6-02]. San Antonio Breast Cancer Symposium: San Antonio, TX, USA, 2013.
21. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL et al. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2015;26:75-80.
22. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2006;13:38-48.
23. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796-1804.
24. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: pathological complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval. 2014. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM305501.pdf>

25. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, Boughey JC, Coles C, Curigliano G et al; Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol* 2015; 26(7): 1280-91.
26. Braeuning MP, Burke ET, Pisano ED. Embolization coils as tumor markers for mammography in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:251-52.
27. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS 3rd, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 2011;254:243-51.
28. Rajan R, Poniecka A, Smith TL, Yang Y, Frye D, Pusztai L et al. Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathologic assessment of response. *Cancer* 2004;100:1365-73.
29. Peintinger F, Kuerer HM, McGuire SE, Bassett R, Pusztai L, Symmans WF. Residual specimen cellularity after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2008;95:433-37.
30. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2006;243:257-64.
31. Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, Tandon VJ; I-SPY 1 TRIAL and ACRIN 6657 Investigators, et al. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol* 2013;20:3823-30.
32. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (eds). American Joint Committee on Cancer (AJCC), *Cancer Staging Manual*, 7th edition. New York, NY: Springer 2009.
33. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, Falcou MC, Asselain B, Vincent-Salomon A et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002;20:1304-10.
34. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, Smith TL, Buzdar AU, Balch CM. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989;124:21-25.
35. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26:778-85.
36. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol.* 2002 20:17-23.
37. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:9304-11.
38. Klauber-DeMore N, Ollila DW, Moore DT, Livasy C, Calvo BF, Kim HJ et al. Size of residual lymph node metastasis after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients is prognostic. *Ann Surg Oncol* 2006;13:685-91.
39. Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CH, Macklin EA, Koerner FC et al. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a

comparison between classifications and their practical application. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(8):1074-82.

40. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609-18.
41. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B et al; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310:1455-61.
42. Klauber-DeMore N, Ollila DW, Moore DT, Livasy C, Calvo BF, Kim HJ et al. Size of residual lymph node metastasis after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients is prognostic. *Ann Surg Oncol* 2006;13:685-91.
43. Fisher ER, Wang J, Bryant J, Fisher B, Mamounas E, Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002;95:681-95.
44. Jabbour MN, Massad CY, Boulos FI. Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post neoadjuvant breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:29-37.
45. Zhang N, Moran MS, Huo Q, Haffty BG, Yang Q. The hormonal receptor status in breast cancer can be altered by neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Cancer Invest* 2011;29:594-98.
46. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Dawood S et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009;15:7381-88.
47. von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Loibl S, Huober J, Tesch H, Solbach C et al. Responsiveness of adjacent ductal carcinoma in situ and changes in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy/ trastuzumab treatment in early breast cancer—results from the GeparQuattro study (GBG 40). *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 863-870.
48. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010; 15: 1164-1168.
49. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1380-88.
50. Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116 53-68.
51. von Minckwitz G, Schmitt W, Loibl S, Müller BM, Blohmer JU, Sinn BV et al. Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:4521-31.
52. Mamounas, E. P. NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions. *Clin Med Res* 2003;1:309-26.
53. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005002..
54. Ragaz J, Baird R, Rebbeck R, Goldie A, Coldman A, Spinelli J. Preoperative adjuvant chemotherapy (neoadjuvant) for carcinoma of the breast: rationale and safety report. En *Perioperative Chemotherapy*. Metzger U, Largiadier F, Senn H, Editors; Springer Berlin Heidelberg, 1985. p. 99-105.

55. Hulvat MC, Hansen NM, Jeruss JS. Multidisciplinary care for patients with breast cancer. *Surg Clin North Am* 2009;89(1):133-76.
56. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-94.
57. Newman LA, Mamounas EP. Review of breast cancer clinical trials conducted by the National Surgical Adjuvant Breast Project. *Surg Clin North Am.* 2007;87(2):279-305,
58. Nori J, Bazzocchi M, Boeri C, Vanzi E, Nori Bufalini F, Mangialavori G et al. Role of axillary lymph node ultrasound and large core biopsy in the preoperative assessment of patients selected for sentinel node biopsy. *Radiol Med.* 2005;109(4):330-44.
59. Lee MC, Joh JE, Chau A. Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy: the roles of sentinel lymph node biopsy and axillary ultrasonography. *Cancer Control.* 2012;19(4):277-85.
60. Garcia-Ortega MJ, Benito MA, Vahamonde EF, Torres PR, Velasco AB, Paredes MM. Pretreatment axillary ultrasonography and core biopsy in patients with suspected breast cancer: diagnostic accuracy and impact on management. *Eur J Radiol* 2011;79(1):64-72.
61. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer--correlation with primary tumor size. *Radiology.* 2008;246(1):81-89.
62. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):646-52.
63. Chaves A . Neoadyuvancia en cancer de mama. Criterios de valoración de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama. Disponible en:<http://wikisenology.wikispaces.com/neoadyuvancia+en+cancer+de+mama> . Acceso 21 mayo 2017
64. Servicio de Oncología Clínica Hospital Manuel Quintela Montevideo Uruguay <http://www.oncologiamedica.hc.edu.uy> . Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Disponible en: http://www.oncologiamedica.hc.edu.uy/files/Pautas%20de%20Oncologia%20Médica%20-%20Diciembre%202012%20-%20Version%20Final%2022Mayo2013_LIMPIO.pdf . Acceso 21 May 2017.
65. Park SH, Moon WK, Cho N, Chang JM, Im SA, Park IA et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 2012;22(1):18-25.
66. Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Kuranami M, Gautam S et al. Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion-weighted imaging--comparison with contrast-enhanced MR imaging and pathologic findings. *Radiology.* 2010;254(2):357-66.
67. Bonnadona G, Veronesi U, Brambilla, Ferrari L, Luini A, Greco M et al - Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more . *J Natl Cancer Inst* 1990;82(19):1539-45.
68. Moreno L, Pacheco C, Pérez R, Tejada A, Barrios G, Contreras A, Gómez A, Snijder L. Nuestra experiencia en cáncer de mama localmente avanzado, en *Cáncer de mama de F. Pérez López* (Editor). Cometa S.A. Zaragoza, España 2000:217-225.
69. Paredes R, Rodríguez J, Andrade A. Carcinoma de mama localmente avanzado en *Cáncer de mama Hernández G. Bernardello E. Pinotti J. Barrros A Editores.* Mc Graw Hill. Caracas. Venezuela. 2007: 476-88.
70. Hortobagyi G, Ames F, Buzdar A. Management of stage III breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer* 1988;62:2507-16.

71. Bear H, Anderson S, Smith R, Geyer C, Mamounas E, Fisher B et al. Secuencial preoperative or posoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus ciclofosfamida for operable breast cancer. National adjuvant breast and bowel project protocol b-27. *J Clin Oncol.* 2006;24:2019-27
72. Shen j , Valero V , Buchholz T. Effective local control and long term survival in patients with primary t4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:854-60.
73. De Lena M, Varini M, Zucali R. Multimodal treatment for locally advance breast cancer: results of chemotherapy – radiotherapy vs chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981;4:229-30.
74. Touboul E, Buffat L, Laffat J. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preservative irradiation for locally advanced non inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;34:1019-28.
75. Espinoza M, Sao-Arles A, Esqueva A, Cordola O. Breast conservative surgery after neoadyuvant chemotherapy in breast cancer patients. Comparison of two localizations methods. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:1028-1043.
76. Bouzon A, Ada B, Greca A, Iglesias A, Mosquera J, Santiago P, Segarra T. Risk factors for positive margins in conservative surgery for breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cir Esp.* 2016;94(7):379-84.
77. Medina s, Pacheco C, Pena J, Gómez A, Pezettii L, Tejada A, Barrios G. Cirugía preservadora en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Venez Oncol (online)* 2005;17:196-205.
78. Aranda F, Peiró G, Niveiro M, Segui J. Neoadyuvancia en cáncer de mama - papel del patólogo. *Rev Esp Patol* 2010;43:90-93.
79. Vergine H, Seyoni S, Ganiano S, Colangelo M, Di Paolo A, Livadoti G et al. Breast-conserving surgery after chemotherapy in patients with locally advanced cancer- preliminary results. *G Chir.* 2013;34: 254–56.
80. Schrenk P, Tamseh H, Wölfl S, Bogner S, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node mapping before preoperative chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Am J Surg.* 2008;196:176-83.
81. Cox C, Cox M, White LB, Stowell NG, Clark JD, Allred N et al. Sentinel node biopsy before neoadyuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:483-490.
82. Aguiar PHW, Porto Pinheiro LG, Salani Mota RM, Gurjão Margotti NH, Xavier Rocha . Sentinel lymph node biopsy in patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Cir Bras* 2012; 27: 912-916

11. Cáncer de mama localmente avanzado*

Dr. Luis Betancourt (Coordinador), Dra Alcira Capecchi, Dra. Laura Ruan.
Dr. Ali Godoy, Dr. Felipe Saldivia

Resumen

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) representa un grupo heterogéneo de pacientes con presentación, características biológicas y pronósticos diferentes. Es el estadio clínico más frecuente en países con economías en vías de desarrollo en contraste con su incidencia en países desarrollados donde alcanza cifras del 5 al 15%. En Venezuela representa el 40% de los tumores malignos de mama observados en los institutos públicos, resultando en un verdadero problema terapéutico, social y económico. Países como Bangladesh representa el 80% de los casos de cáncer de mama^{1,2}. Incluye tumores de gran tamaño mayores de 5 cm, (T3) o tumores de cualquier tamaño (cT0 – T4) con infiltración de piel o pared torácica y/o extenso compromiso de los ganglios linfáticos locorregionales (cN2 –N3), sin evidencia demostrada de enfermedad metastásica distante (M0), de tal modo que todas las pacientes con estadio III y un subgrupo IIb pueden considerarse como enfermedad localmente avanzada³. El cáncer inflamatorio de mama (cT4d) es un subtipo único de CMLA con un curso clínico – patológico distinto, caracterizado por una rápida progresión con mayores posibilidades de diseminación local – distante y peor diagnóstico a pesar de tratamientos multimodales agresivos⁴. El tratamiento multimodal con la terapia sistémica como maniobra terapéutica inicial es el estándar de atención para pacientes con CMLA.

Palabras Claves: *Cáncer de mama localmente avanzado, cáncer inflamatorio, neoadyuvancia, radioterapia*

Introducción

El CMLA representa un grupo heterogéneo de tumores que comparten una característica común de compromiso locorregional extenso sin una evidencia manifiesta demostrada de enfermedad metastásica distante. Incluye tumores IIb y estadio III que pueden ser operables o no. La designación de CMLA no implica necesariamente imposibilidad de extirpar la lesión, pero todos los tumores inoperables pueden ser considerados localmente avanzados.

* Todas las recomendaciones hechas en este capítulo están basadas en revisión de la literatura disponible hasta marzo de 2017.

El tratamiento de elección es la terapia multimodal con la terapia sistémica primaria como maniobra terapéutica inicial en la mayoría de los casos. El uso más frecuente de la neoadyuvancia (NA) ha traído controversias respecto al apropiado manejo locorregional dado que este tradicionalmente había estado basado en factores clínicos y patológicos después de la cirugía inicial⁵. Con el amplio espectro de respuestas a la NA, los clínicos afrontan más interrogantes incluyendo: Imagenología adecuada de la evaluación de respuesta, óptimo enfoque quirúrgico de la mama, confiabilidad de la biopsia del ganglio centinela (BGC) vs disección axilar, tipo y tiempo de la reconstrucción mamaria, radioterapia post mastectomía, irradiación ganglios regionales⁵. A continuación se consigna en forma esquemática el contenido de los aspectos diagnósticos y terapéuticos del CMLA con ulterior discusión de los mismos (**Tabla 1**).

Tabla 1
Aspectos diagnósticos y terapéuticos del CMLA

Diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica. Examen Físico. • Imágenes: Mamografía, ultrasonido mama y axila. RMN (Opcional). • Biopsia Aguja Gruesa por US. Histología. Receptores Hormonales. Her 2 Neu. Ki67. • Marcaje de lesión con método disponible (Clip- Dispositivo detectable por eco, tatuaje). • Laboratorio: Pruebas hepáticas y renales. • Imágenes de Tórax – Abdomen – Pelvis (TAC – US). • Ecocardiograma. • Acceso venoso. • Gammagrama óseo. • Evaluación por grupo multidisciplinario.
Tratamiento cirugía
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia sistémica primaria (NA), tratamiento de elección para mayoría de pacientes. • Terapia secuencial Antraciclina – Taxanos. • Pacientes HER2 +: Añadir terapia anti HER2, preferentemente terapia dual. • Adición de platino: Opcional en triples negativos. • Terapia endocrina en casos seleccionados con receptores hormonales positivos. • Evaluación clínica – imagenológica (Mamografía, US, RM) post neoadyuvancia. CT-PET opcional. • Estudio de extensión orientado por síntomas • <i>Cirugía</i> • Mama: Mastectomía radical modificada ± reconstrucción mamaria inmediata o diferida. • Cirugía preservadora en casos seleccionados. • Ausencia de respuesta o progresión enfermedad: Re-evaluación por equipo multidisciplinario. De ser operable, mastectomía radical modificada. • Axila: Disección axilar tratamiento de elección • Axila clínicamente positiva post NA: Disección axilar • Axila clínicamente negativa post NA: Disección axilar y/o BGC ± disección axilar. • Respuesta patológica: Espécimen quirúrgico debe tener enfermedad residual caracterizada y cuantificada usando un índice de respuesta validado (Ver capítulo respuesta patológica post neoadyuvancia). • Reconstrucción mamaria inmediata o diferida. • <i>Radioterapia</i> • Radioterapia locorregional luego de mastectomía y/o cirugía preservadora

RM: Resonancia magnética. **TAC:** Tomografía Axial Computarizada. **US:** Ultrasonido.

CT-PET: Tomografía de emisión de positrones. **NA:** Neoadyuvancia

Diagnóstico

- El diagnóstico del CMLA es primariamente clínico: Una historia detallada y examen físico integral conjuntamente con estudios por imágenes nos permiten realizar una estadificación clínica adecuada.
- La mamografía, el ultrasonido mamario (US), la resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste conforman la estrategia diagnóstica imagenológica inicial para estos pacientes. La RMN para evaluar la extensión locorregional, mama contralateral y respuesta al tratamiento con neoadyuvancia (NA) se está empleando con mayor frecuencia en la actualidad^{6,7}. El US de alta resolución es una herramienta muy útil en la evaluación de las cadenas ganglionares regionales.
- Se recomienda la realización de biopsia con aguja gruesa de la lesión (BAG), además de la histología tradicional debe solicitarse inmunohistoquímica para determinación de expresión de receptores hormonales, HER2 Neu, K₁ 67 y eventualmente E-Caderina.
- En los casos de adenopatías sospechosas es útil realizar punción - aspiración con aguja fina (PAF) y/o BAG guiadas por ultrasonido.
- Esta indicado de rutina realizar estudios de extensión en tórax -abdomen- pelvis (US, TAC, RMN). El gammagrama óseo es necesario para detectar enfermedad metastásica ósea.
- La tomografía de emisión de positrones (CT-PET) es una herramienta valiosa en el estudio de extensión y muy útil en casos de no haber certeza diagnóstica con los métodos enunciados anteriormente. En nuestro país el costo y disponibilidad de esta técnica limita su amplia utilización.
- Es necesario ecocardiograma para evaluación de la función cardíaca.
- Es conveniente considerar la posibilidad de colocar en estos pacientes un acceso venoso central con catéter de puerto subcutáneo para el tratamiento con quimioterapia.
- En las evaluaciones clínicas iniciales se recomienda marcación del tumor con clips radioopacos y/o tatuaje de la piel para ubicación exacta de la lesión residual después de la neoadyuvancia.

Tratamiento

Terapia sistémica primaria – neoadyuvancia (TSP – NA)

- El tratamiento multimodal con la terapia sistémica como maniobra terapéutica inicial (TSP-NA) es el estándar de atención para los pacientes con CMLA.
- La terapia neoadyuvante incluye combinaciones de quimioterapia citotóxica, terapia endocrina y terapia biológica dirigida dependiendo del subtipo del cáncer de mama.
- La obtención de una respuesta patológica completa (RPC) se relaciona con una mejor sobrevida libre de recurrencias.
- La respuesta patológica completa (RPC) es un buen marcador de la evolución clínica de estos pacientes especialmente para los subtipos luminal B/HER2 -, HER2 + y triples negativos no aplicando así para tumores luminal A y B/HER2 +.
- Los esquemas mayormente utilizados para pacientes Her 2 + incluye quimioterapia + terapia anti HER2 (Trastuzumab y/o terapia dual)^{8,9,10}.
- En pacientes con tumores triple negativos: Quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos con una tendencia a incluir platino en el tratamiento^{11,12}.
- Para pacientes con receptores hormonales positivos: Quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos y/o terapia endocrina.
- Terapia endocrina neoadyuvante: Alternativa para pacientes seleccionados con CMLA receptores hormonales positivos especialmente los luminales A que tienen una pobre respuesta a la quimioterapia^{13,14}.
- Existen pocos estudios comparando quimioterapia NA vs terapia endocrina NA, Semiglazov realizó un ensayo con mujeres postmenopáusicas receptores hormonales positivos comparando inhibidores de aromatasas vs quimioterapia, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en las respuestas clínicas, tiempo de respuesta y RPC¹⁵.
- Una descripción más detallada de este tópico puede consultarse en el capítulo de terapia sistémica de esta guía.
- Cirugía
- La mastectomía radical modificada (MRM) es el tratamiento quirúrgico recomendado para la mayoría de los pacientes con CMLA.
- La cirugía preservadora de la mama puede considerarse en forma individual en aquellos casos con excelente respuesta a la NA, cuando el cirujano estime que el tumor puede ser totalmente resecado con márgenes libres y un buen resultado estético.
- Las guías de la NCCN contemplan ambas modalidades quirúrgicas¹⁶.
- El tratamiento con quimioterapia NA se asocia a un aumento en la tasa de mamas preservadas, sin embargo en ocasiones se puede observar un mayor número de recurrencias en pacientes inicialmente candidatos para mastectomías totales a quienes se les realizó preservación de las mamas después de la quimioterapia NA¹⁷.
- Una interrogante respecto a la preservación de la mama después de la NA es el volumen del tejido mamario a resecar. Boughey y colaboradores¹⁸

estudiaron si la quimioterapia pre operatoria era capaz de reducir la magnitud del tejido extirpado y reportaron que en pacientes con tumores T2 – T3 una menor cantidad de tejido mamario fue resecaado cuando los pacientes recibieron quimioterapia NA, concluyendo en que no era necesaria la resección de todo el volumen tumoral inicial.

- Un punto importante lo constituye el manejo de la axila en pacientes con CMLA y al respecto la disección axilar permanece como el procedimiento de elección.
- En los casos de axilas clínicamente positivas después de la NA debe realizarse disección axilar. La controversia se plantea en el manejo de la axila clínicamente negativa y en la conveniencia de utilizar biopsia del ganglio centinela (BGC), aunado a esto otra interrogante sería el tiempo de realización de la BGC: Antes o después de la NA?
- Es conveniente destacar que no existen suficientes estudios que evalúan la BGC en CMLA. La mayoría de los pacientes incluidos en los ensayos Sentina, ACOSOG Z1071 y SNFNAC eran estadios II con pocos pacientes estadios III y cN2-N3^{19,20,21}.
- Para algunos autores la BGC después de la NA es un método confiable y recomiendan el uso dual de trazadores (Isotopo + colorante) en la detección y remoción de más de 2-3 ganglios centinelas con el fin de minimizar la tasa de falsos negativos del procedimiento^{5,19,20,21}.
- En conclusión del enfoque de la axila, la disección axilar es el tratamiento de elección en pacientes con CMLA. En caso de axila clínicamente positiva después de la NA proceder a la disección axilar y en los casos de axila clínicamente negativa hay las opciones de disección axilar y/o BGC ± disección axilar.
- La reconstrucción mamaria inmediata o diferida incluye opciones con implantes, expansores, tejidos autólogos y debe planificarse tomando en consideración la aplicación de radioterapia locorregional.
- Radioterapia
- En principio los pacientes con tumores localmente avanzados que son tratados con NA seguida de cirugía, deben recibir radioterapia locorregional adyuvante con el fin de reducir las recurrencias y aumentar las sobrevividas.
- Swanick y Smith en una revisión de las indicaciones de radioterapia señalan que la radioterapia e irradiación ganglionar regional debería ofrecerse a todos los pacientes con tumores T3 - T4 y/o estadios clínicos III indistintamente de la respuesta a la quimioterapia NA²².
- Algunos autores han expresado dudas con respecto al uso de la radioterapia en pacientes con respuesta patológica completa (RPC), esto está siendo evaluado en estudios en desarrollo como el NSABP, B51 que examina la eventual posibilidad de omitir la radioterapia postmastectomía en pacientes inicialmente ganglios positivos que se convierten a ganglios negativos después de la NA^{23,25}.
- El otro estudio importante es el Alliance A011202 que está evaluando disección axilar vs radioterapia axilar sola en pacientes con ganglios positivos después de la NA^{24,25}.

Carcinoma inflamatorio

Es una rara y agresiva forma de la enfermedad. Representa el 2,5% del cáncer de mama, caracterizado por una rápida progresión, presentación en mujeres más jóvenes, un peor pronóstico que las variables no inflamatorias y una sobrevivida global menor a pesar de los tratamientos multimodales agresivos.

Es definida en la clasificación TNM como T₄ y es una entidad clínico patológica de rápida evolución en el tiempo, presentándose clínicamente con eritema y edema de más de un tercio de la piel de la mama, a menudo sin tumor palpable subyacente.

Los cambios de la piel pueden deberse al linfedema causado por émbolos tumorales dentro de los linfáticos dérmicos, los cuales pueden ser obvios o no en una biopsia cutánea. El hallazgo patológico en los linfáticos dérmicos no es un requisito necesario para el carcinoma inflamatorio²⁶.

Un diagnóstico tisular es necesario para demostrar un cáncer invasivo en el parénquima mamario subyacente y/o linfáticos dérmicos y también para determinar marcadores biológicos (Grado, Re, Rp, HER2, Ki67).

Émbolos tumorales en los linfáticos dérmicos sin los cambios clínicos de la piel deben ser clasificados dentro del tamaño del tumor (T1,T2,T3) y no califican como inflamatorio.

CMLA invadiendo o ulcerando directamente la piel sin los cambios clínicos de la piel señalados al inicio, no representan un carcinoma inflamatorio²⁶.

Los estudios moleculares reportan una mayor incidencia de subtipos HER2+ y basales comparados con variedades no inflamatorias.

Uno de los avances más importantes en esta enfermedad ha sido la utilización como maniobra terapéutica inicial de la quimioterapia neoadyuvante que ha llevado a una mayor posibilidad de cirugía y mejor control locorregional de la enfermedad⁴.

Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas similares a CMLA no inflamatorio:

- Terapia sistémica inicial: Quimioterapia.
- Mastectomía radical modificada.
- No se recomienda reconstrucción mamaria inmediata
- Radioterapia locorregional postmastectomía

Referencias bibliográficas

1. Simus D, Clemons M, Ginsburg O, Jacobs C. Definitions and consequences of locally advanced breast cancer. *Curr Opin Supp Palliat Care*. 2014;8:33-38.
2. Godoy A, Betancourt L, Carrero N, Bergamo L, Zenzola V, Bolívar E, Romero G, Martínez P, León J. Pacientes con carcinoma de mama tratados con quimioterapia neoadyuvante factores predictivos de respuesta patológica completa. *Rev Ven Oncol*. 2012;24(4):280-289.
3. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Oxford UK Wiley – Blackwell 2017. 151-8.
4. Dawood S, Cristofanilli M. IBC as a rapidly spreading systemic disease: clinical and targeted approaches using the neoadjuvant model. *J Natl Cancer Inst. Monog.* (2015) 2015(51) 56-59.
5. Haffty B, Mc Call L, Balman K, Mc Laughlin S, Jagsi R, Ollila D, Hunt K, Buchholz T, Boughey J. Patterns of loco – regional management. Following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Results from ACOSOGZ1071 (Alliance) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94:493-502.
6. Marinovich ML, Houssami N, Mc Caskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas E et al. Meta-Analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst*;2013;105:321–333.
7. Marinovich ML, Sardanelli F, Ciatto S, Mamounas E, Brennan M, Mc caskillp et al. Early prediction of pathologic response to neoadjuvant therapy in breast cancer: systematic review of the accuracy of MRI. *Breast*. 2012;21(5):669–677.
8. Gianni L, Eierman W, Semiglazou V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M et al. Neoadjuvant an adjuvant trastuzumab in patients with HER 2 positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomized controlled superiority trial with a parallel HER 2 negative cohort. *Lancet Oncology* 2014;15:640-647.
9. Gianni L, Pienkowski T, Hyuck-in Y, Tseng L, Liu M, Lluch A et al. 5 year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early stage HER 2 positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncology* 2016;17:791-800.
10. Schneeweis A, Chia S, Hickish T, Hanvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline – containing and anthracycline – free chemotherapy regimens in patients with HER 2 positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (Tryphaena). *Ann Oncol* 2013;24: 2278-2284.
11. Mincwitz G, Schneeweis A, Loibl S, Salat C, Deukert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple – negative and Her 2 positive early breast cancer. (Gepar Sixto; GBG66): a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:747-756.
12. Golshan M, Cirrincione C, Sikow M, William M, Berry D, Jasinski S, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast – conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance). *Ann Surg*. 2015;262:434-39.
13. Spring L, Gupta A, Reynolds K, Gadd M, Ellisen L, Isakoff S, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2016;2:1477-86.
14. Ellis M, Suman V, Hoog J, Lin L, Snider J, Pratt A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between Letrozole, Anastrozole and Exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor – rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline Pam50 – based intrinsic subtype. ACOSOG. Z1031. *J Clin Oncol*. 2011;24:2342-49.

15. Semiglazov VF, Semiglazov W, Dashyan G, Ziltsova E, Ivanov V, Bozhok A, et al. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy in post menopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer* 2007;110:244-254.
16. National Comprehensive Cancer Network (nccn). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer*. Ver. 2.2016. Fort Washington, PA: nccn; 2016. [Current version available online at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf ; cited Julio 07, 2016].
17. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine years results from NSABP B18. *J. Natl Cancer Inst Monog.* 2001. 3096-3102.
18. Boughey JC, Peintinger F, Meric-Bernstam F, Perry A, Hunt K, Babiera G et al. Impact of preoperative vs postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Ann Surg.* 2006;244:464-470.
19. Thosten K, Bauerfeind I, Tanja N, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant Qt. (Sentina) a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncology* 2013;14:609-618.
20. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf E, Ahrendt G, Wilke L, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455-61.
21. Boileau J F, Poirier B, Basik M, Holloway C, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy – proven node – positive breast cancer: The SNFNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33:258-264.
22. Swanick C, Smith B. Indications for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a review of the evidence and recommendations for clinical practice. *Chin Clin Oncol.* 2016;5:38.
23. NSABP B51 / RTOG 1304 (NRG 9353). Standard or Comprehensive Radiation Therapy in Treating Patients With Early-Stage Breast Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Surgery. NSABP Clinical trials. Clinical Trial. Gov. Id: NCT 01872975.
24. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Comparison of Axillary Lymph Node Dissection With Axillary Radiation for Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Chemotherapy. Alliance AO11202. Clinical trial. Gov. Id: NCT 01901094.
25. King T, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:335-343.
26. Amin. BM et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight Edition. DOI 10.1007/978-3-319-40618-3-48.

12. Cáncer de mama: Pautas de seguimiento a la paciente tratada por cáncer de mama

Dr. Ricardo Paredes (Coordinador), Dr. Luis Altuve, Dra. Clementina Cabrera, Dra. Elsa Di Leone, Dra. Mary Franco, Dra. Ana María Rooks, Dra. Yazmin Velásquez.

Resumen

Si bien las conductas en el tratamiento del cáncer de mama están de alguna manera “estandarizadas” en diferentes guías de tratamiento, el seguimiento de las pacientes tratadas por esta patología es un tema complejo. Internacionalmente existen diferentes criterios y esquemas, abordajes del cálculo de la relación costo-beneficio, políticas de salud, etc. Nuestro país no escapa a esta problemática y no está definido un protocolo de seguimiento, de allí surge nuestra motivación para tratar de establecer un consenso de seguimiento a estas pacientes cuya función, entre otras, sea detectar precozmente recidivas tempranas, locorreregionales o a distancia; segundos primarios, evaluar efectos adversos y cumplimiento de los diversos tratamientos administrados.

La evolución del paciente varía según diferentes factores de riesgo que incluyen los conocidos como edad, tamaño tumoral, grado nuclear, estado de la axila, etc., incluyendo en la actualidad subtipos moleculares. Igualmente debe tomarse en cuenta el tipo de tratamiento administrado y respuesta al mismo. Actualmente se realiza el mismo seguimiento a todas las pacientes, independientemente de lo antes comentado, por lo que es posible que este sea excesivo en algunos casos y deficiente en otros. De ahí se define que debe existir un riesgo individualizado o “personalizado” al igual que el seguimiento y que éste puede ser estándar o intensivo, según sea el caso. Los estudios comparativos de estos dos grupos no han demostrado diferencias significativas en relación a supervivencia global y calidad de vida en gran parte de los casos. En este capítulo tratamos de agrupar la mayoría de las guías de tratamiento en una y adaptarlas a los esquemas de seguimiento que realizamos en el país.

Palabras claves: *Cáncer de mama, seguimiento, controles, pesquisa.*

Introducción

El cáncer de mama es el segundo cáncer en el mundo y el más frecuente entre las mujeres. En Venezuela la incidencia para el año 2013 fue de 5668 nuevos casos, con una mortalidad para ese mismo año de 2063 pacientes¹, cifra que representa el 36,4% de la incidencia. Esto demuestra una gran cantidad de pacientes que son susceptibles de seguimiento y una mortalidad que pudiera disminuir con campañas de pesquisa, diagnóstico precoz y seguimiento adecuadas.

El riesgo anual de recurrencia, el segundo año después del diagnóstico, se mantiene en un 2% - 5% en 5 años; los pacientes con ganglios positivos presentan un mayor riesgo de recurrencia anual que los pacientes con ganglios negativos. Aquellas con antecedentes personales de cáncer de mama tienen mayor riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama primario, el cual se ha estimado del 10% a los 15 años. Este riesgo puede ser modificado por la historia familiar, y otros factores. Además, las pacientes que desarrollan recurrencia locoregional, en ausencia de recurrencia a distancia, pueden ser tratados nuevamente con intención curativa^{2,3}.

El seguimiento consiste en la evaluación del paciente posterior al tratamiento primario del cáncer de mama. Se inicia con el autoexamen mamario y continúa con la evaluación clínica y estudios paraclínicos como la radiología, laboratorio, etc. Dichos estudios pueden variar según el especialista, médico general, familiar o primario y la institución que los realice. También incluyen monitoreo de la condición física y psicológica, efectividad y toxicidad del tratamiento, efectos secundarios y adherencia. Busca la aparición de recidivas o nuevos primarios, enfermedad metastásica o su progresión y pudiera considerarse, según ciertos autores, como un “programa de pesquisa” para el diagnóstico precoz de estas recidivas o segundos primarios. Sin embargo, las estrategias de seguimiento se realizan según las diferentes guías de consenso oncológico disponibles y de allí la intención de lograr un documento nacional que permita unificar criterios para el seguimiento de este grupo de pacientes, una vez culminado el tratamiento propuesto.

El cáncer de mama no es considerada una enfermedad sencilla y actualmente está bien establecido que el pronóstico y evolución de la paciente tratada por esta neoplasia no solo lo determina el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, también es importante tomar en cuenta la biología tumoral y hasta el subtipo molecular⁴. Estos influyen el riesgo de recidiva local o a distancia y la sobrevida.

En vista de lo antes expuesto existen diferentes métodos de seguimiento, unos más intensos que otros, que definirían la estrategia a seguir según el riesgo de la paciente por el subtipo tumoral. Hay, estudios sensibles y específicos como la tomografía computarizada con emisión de positrones (CT-PET)

o la determinación de células tumorales circulantes que son marcadores prometedores para detectar enfermedad microscópica residual antes o luego del tratamiento primario y en el seguimiento. Por todo esto, con el diagnóstico temprano de la enfermedad, de su recidiva o de sus metástasis, existen grupos de pacientes, incluso con enfermedad metastásica que pueden ser controladas y tratadas con intención curativa.

Tomando en cuenta los progresos en el conocimiento y entendimiento de la biología del cáncer de mama, el uso de tecnologías nuevas y más avanzadas en imágenes, laboratorio y pruebas biológicas y moleculares, contamos con mejores herramientas para establecer estrategias y diseñar un "seguimiento personalizado".

Generalidades sobre el seguimiento

Al culminar el tratamiento primario de la enfermedad, con cirugía, quimioterapia y radioterapia comienza la etapa de los asesoramientos y controles, lo cual es denominado seguimiento^{2,3,5}. El seguimiento puede realizarse por un médico familiar o un especialista, regularmente o a solicitud del paciente; de manera simple o estándar, basado en visitas clínicas rutinarias o seguimiento más intensivo que incluya laboratorio y estudios por imágenes más específicos, definidos a continuación:

- Seguimiento estándar: Comprende la historia clínica y examen físico, mamografía y estudios clínicos según sintomatología^{2,5}, el mismo tiene como finalidad incrementar las sobrevida al diagnosticar recidivas locales y sistémicas de manera temprana.
- Seguimiento intensivo: Incluye de forma rutinaria algunos o todos los siguientes estudios⁵: radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografías, laboratorio, marcadores tumorales, gammagrama óseo, etc.

Diversos meta análisis no han demostrado diferencias en la supervivencia global, en el grupo de vigilancia intensiva, en comparación con el seguimiento estándar independientemente de la edad, el tamaño tumoral y estado ganglionar^{3,5,6}.

El estadio y la biología del cáncer, sumado a la clasificación molecular, hacen que la enfermedad, en la actualidad, sea diferente en lo que respecta al tiempo de recidiva local, mortalidad e incluso a los patrones de enfermedad metastásica. Todo esto hace suponer que los esquemas de seguimiento deberían diferir en frecuencia e intensidad, adaptados al riesgo establecido por el subtipo de cáncer de mama^{7,8}.

Es por esto que se ha tratado de clasificar las pacientes con cáncer de mama en diferentes niveles de riesgo. Nosotros tomamos una clasificación de alto y bajo riesgo para el seguimiento del cáncer de mama, según:

Bajo riesgo:

- Luminal A^{9,10,11,12}.
- Triple negativo y HER2 con respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante¹²⁻¹⁵.

Alto riesgo:

- Luminal B^{9,11,12}.
- Triple negativo y HER2 con tumor mayor o igual a 2 cm, ganglios negativos o positivos y/o enfermedad residual posterior al tratamiento^{12,14,15}.

La clasificación molecular se realiza con base en los resultados de estudios de biología molecular (microarreglos de ADN)¹⁶ y ha permitido identificar características genéticas propias de cada tumor, siendo 4 las categorías más frecuentes utilizadas en la literatura: Luminal A y B para aquellos tumores que expresan receptores de estrógeno, Basal Like y HER2Neu, cuando el receptor de estrógeno es negativo y el factor de crecimiento epidérmico tipo 2 está expresado. Cada uno de ellos está asociado a un comportamiento distinto, aun cuando pueden tener la misma clasificación histológica^{16,17}.

Sin embargo, la situación actual del país que conlleva a precios cada vez más elevados para la realización de este tipo de estudios, ha hecho que sean menos accesibles a nuestros pacientes.

Teniendo en cuenta que existe una correlación entre los resultados de la inmunohistoquímica (IHQ) y los de la biología molecular superiores al 95%, aplicaremos pues, para efectos prácticos, los resultados de IHQ en la clasificación molecular del cáncer de mama y a su vez en pacientes de alto o bajo riesgo para recaída regional y a distancia, respuesta al tratamiento primario¹⁹. El seguimiento tiene como objetivos^{2,5,20,21}:

1. Monitoreo de recidivas locorregionales.
2. Diagnóstico de recaídas sistémicas.
3. Diagnóstico de segundos primarios.
4. Asesorar sobre posibles signos o síntomas de recaídas o complicaciones de los tratamientos adyuvantes.
5. Estimular el cumplimiento de los tratamientos complementarios como la terapia endocrina.
6. Apoyo psicosocial.
7. Rehabilitación y reinserción socio laboral de las pacientes.
8. Fomentar el estilo de vida saludable, abandonar el hábito de fumar, promover una dieta adecuada y el ejercicio.
9. Educar a las pacientes de los riesgos de cardiotoxicidad u otros efectos secundarios del tratamiento recibido y sus posibles síntomas.
10. Ayudar a tomar decisiones de salud (Ej. Embarazo) que pueden estar influenciadas por la historia de cáncer de mama.

Para el uso adecuado de los procedimientos de diagnóstico, considerar:

- Localizaciones más comunes de las recidivas locales y metástasis a distancia.
- Ventajas, desventajas, costos y morbilidad de cada procedimiento.
- Impacto a largo plazo debido a la anticipación diagnóstica.

Utilizando la medicina basada en la evidencia (MBE) como guía para el grado de recomendación, encontramos:

- La recidiva local y el cáncer contralateral son los únicos eventos secundarios potencialmente curables.
- En la actualidad, la mamografía es la única modalidad de imagen recomendada para la vigilancia de cáncer de mama^{3,22,24}. Permite la detección de una recurrencia asintomática precoz, lo que hace posible también el tratamiento temprano^{8,21}.
- Varios estudios recientes han demostrado que la detección temprana de una recurrencia en pacientes asintomáticos durante el seguimiento mejora la supervivencia²³⁻²⁶.
- Mientras que la evidencia respalda sólidamente la mamografía para la detección temprana del cáncer contralateral, en el caso de la recidiva local es un poco más compleja, debido a los cambios propios del tratamiento primario.

La utilidad del autoexamen para detectar cáncer precoz es limitada y las pacientes deberían ser advertidas sobre ello, debe recomendarse porque se descubren accidentalmente tumores de menor tamaño.

Hasta el 10% (e incluso un 15% en mamas muy radiodensas) de los cánceres no se detectan por mamografía.

Ultrasonido mamario (US), resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET)

No se ha establecido aun el papel de estas técnicas de imagen en la vigilancia postratamiento en mujeres tratadas por cáncer de mama, pero son potencialmente útiles y muestran una alta sensibilidad y precisión para detectar recurrencias o metástasis a distancia. Aunque muchos estudios han demostrado la eficacia de dichas técnicas en la vigilancia postratamiento, actualmente se usan en la práctica sin indicaciones clínicas específicas o programas organizados debido a la falta de evidencia concreta. Una evaluación de la rentabilidad de estas modalidades debe ser considerada debido a sus altos costos adicionales en el seguimiento y vigilancia de estas pacientes, tratando de asegurar que sean sometidas al control más adecuado para disminuir la morbilidad y mortalidad y permitir una mejor supervivencia a largo plazo después del tratamiento.

Estudios específicos realizados hace casi 20 años, han generado una sólida evidencia y un consenso generalizado de que los exámenes complementarios en pacientes asintomáticas, aunque pueden adelantar y aumentar la

detección de metástasis, no sólo generan altos costos sino que además, no generan beneficio alguno en la supervivencia y calidad de vida ²⁷.

Actualmente se realiza el mismo seguimiento a todas las pacientes, independiente del estadio de la enfermedad o del tratamiento recibido y es posible que sea excesivo en algunos casos y escaso en otros, por lo que la frecuencia del seguimiento debe ser individualizada²⁷, según el riesgo de recaída, el subtipo molecular y condiciones propias de cada paciente. En resumen no se recomiendan los siguientes procedimientos:

- Imágenes: Radiografía de tórax, Gammagrama óseo y laboratorio.
- Marcadores: Determinación de CEA, Ca 15-3, Ca 27-29 o MCA, pues aunque se acepta que pueden anticipar la recurrencia en algunos meses con respecto a las imágenes, este anticipo no modifica el pronóstico ni la estrategia terapéutica.

El concepto de que el seguimiento estricto es innecesario es bien conocido y racionalmente aceptado, sin embargo este conocimiento numerosas veces no se traslada a la práctica diaria²⁷.

Resúmenes de las guías internacionales sobre el seguimiento

Las recomendaciones de las guías internacionales (ESMO, ASCO, NCCN, EUSOMA, AGO) ^{5,13,21,28,32}, plantean el seguimiento de las pacientes tratadas con cáncer de mama de la siguiente manera, el cual puede ser realizado por cualquiera de los siguientes especialistas (cirujano oncólogo, oncólogo médico, radioterapeuta y médico familiar):

1. Historia clínica y examen físico cada 3 a 6 meses los primeros 3 años, cada 6 a 12 meses los 2 años siguientes y luego anuales.
2. Mamografía anual (para las pacientes tratadas con cirugía preservadora, la primera se debe realizar 6 meses después de terminada la radioterapia).
3. Evaluación ginecológica anual (en especial pacientes en tratamiento con tamoxifeno), con ecosonograma pélvico transvaginal y educar para que las pacientes informen en caso de sangrados genitales.

En pacientes jóvenes, independientes del estatus hormonal, deben tener consulta de control de natalidad con utilización de métodos de barrera, dispositivos intrauterinos, esterilización quirúrgica o vasectomía en la pareja sexual, a fin de evitar futuro embarazo.

4. Auto examen mamario mensual.
5. Densitometría ósea (en especial en pacientes en tratamiento con inhibidor de aromataasa, falla ovárica prematura, osteoporosis).

Pacientes quienes presentaron amenorrea luego del tratamiento oncológico y reciben inhibidores de aromataasa, se les debe realizar niveles de estradiol y gonadotropina basal durante los controles.

Las mujeres con un inhibidor de la aromataasa adyuvante o que experimentan insuficiencia ovárica secundaria al tratamiento requieren de un

control de la salud ósea con determinación de la densidad mineral ósea en la línea de base y periódicamente después³³.

El uso de bifosfonatos, en particular el ácido zoledrónico, ha reportado mejores resultados en pacientes premenopausas que resultaron con supresión ovárica luego del tratamiento³⁴.

También debe indicarse durante el tratamiento con bifosfonatos una evaluación odontológica, suplemento de calcio y vitamina D. El tiempo de administración del bifosfonato se acuerda según la respuesta al tratamiento y factores de riesgo.

6. Evaluar los riesgos y referir a consejo genético a mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer (mama, Colon, endometrial), de 50 años o menos, con al menos un abuelo judíos asquenazíes, cáncer de mama bilateral, con antecedentes de cáncer de mama en un familiar varón, o cualquier superviviente diagnosticado a la edad de 60 años o menos con cáncer de mama triple negativo.
7. Educar sobre cómo prevenir los riesgos del linfedema y en caso de presentarlo referir al paciente al fisiatra.

No recomiendan en pacientes asintomáticas las siguientes evaluaciones:

- Laboratorio, solo en caso de paciente con hormonoterapia se puede solicitar perfil lipídico³¹.
- Marcadores tumorales, como CA15-3, CEA o CA-27-29, solo si están elevados en el momento del inicio del tratamiento, puede ser útil para vigilancia a largo plazo. Sin embargo, no deben ser utilizados como único criterio para la toma de decisiones con respecto al cambio de terapia²⁸.
- Ecografía o tomografía abdominal.
- Gammagrama óseo/ PET.
- Resonancia magnética de mama, solo está indicada en poblaciones seleccionadas de alto riesgo (mutaciones del BRCA1 y BRCA2)^{21,28,35}.

En pacientes con subtipos luminal A, triple negativo y HER 2, que hayan reportado una remisión completa al tratamiento sistémico primario, reportan un perfil más favorable, lo cual sugiere un control cada seis meses los 2-3 primeros años, luego control anual.

En luminal B de bajo riesgo, triple negativo de más de 2 cm y HER2 positivos con tumores mayor de 2 cm, ganglios negativos, realizar control semestral durante los primeros 5 años, luego control anual, y los pacientes con Luminal B de alto riesgo, enfermedad residual tras tratamiento sistémico primario y tumores mayor de 2 cm o ganglio positivo, el control es trimestral los primeros 3 años, semestral los 2 años siguientes y posteriormente anual³⁶. Los pacientes con clasificación molecular triple negativo se benefician de un seguimiento anual con RM de mama durante los primeros 5 años, lo cual ha demostrado un factor predictivo positivo³⁶.

Los datos para apoyar las recomendaciones de estas guías internacionales proceden de dos ensayos controlados aleatorios, que investigaron si los resultados eran diferentes al compararlos con pacientes que reciben vigilancia intensiva.

En el primer estudio, 1243 pacientes con cáncer de mama no metastásico, fueron aleatorizados a la atención habitual/estándar, que incluía examen físico y mamografía o a vigilancia intensiva (atención habitual más radiografía de tórax y los escáneres óseos cada 6 meses). En este estudio, los pacientes del brazo de seguimiento intensivo les diagnosticaron metástasis a distancia antes, pero no tuvieron ninguna diferencia en la mortalidad a los 5 y 10 años al compararlos con el brazo de seguimiento estándar²⁹.

En el segundo estudio, 1320 mujeres con cáncer de mama en estadio I y III se asignaron al azar a seguimiento estándar versus intensivo (escáner óseo, ecografía hepática, radiografía de tórax y pruebas de laboratorio). No hubo diferencias en la supervivencia global a los 5 años entre los dos grupos⁶. Un meta análisis de 3055 mujeres con cáncer de mama estadio I-II-III, confirmó que no había ventajas e supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama no metastásico^{31,37}.

En los pacientes con cáncer de mama metastásico, el objetivo de los estudios de imagen es guiar la terapia, cambios de conducta y mejorar la calidad de vida²⁸, la evolución de estos pacientes varía dependiendo del subtipo molecular, debido a esta heterogeneidad no hay datos de cómo debe ser el control. Por ejemplo, la NCCN recomienda el seguimiento de la enfermedad metastásica principalmente con tomografía y gammagrafía ósea, y la frecuencia varía dependiendo de si una paciente está recibiendo quimioterapia u hormonoterapia³⁰. Por su parte, ESO recomienda el seguimiento en enfermedad metastásica con tomografía de tórax y abdomen, escáner óseo cada 2-4 meses³.

La modalidad primaria para seguimiento de pacientes con enfermedad exclusivamente ósea es el gammagrama óseo. Los escáneres óseos se han comparado con PET y no se encontró ninguna ventaja de las imágenes de PET sobre el gammagrama óseos. En ciertos casos puede ser adecuado el estudio con tomografía o resonancia para evaluar fracturas patológicas y estabilidad del hueso²⁸.

Por lo antes mencionado, se propone como pautas de seguimiento de las pacientes tratadas por cáncer de mama las siguientes recomendaciones:

1. Autoexamen mamario mensual. Instruir a las pacientes sobre síntomas y signos de una recaída (masas y/o modificaciones en la(s) mama(s) y/o axila, dolor óseo persistente de localización única, dolor abdominal o torácico, cefaleas persistentes) y acordar un estrecho contacto con el médico ante cualquier duda.

2. Evaluación clínica y examen físico cada 3 a 6 meses los 3 primeros años, cada 6 meses los 2 años siguientes y luego anuales.
 - a) El interrogatorio debe estar dirigido a detectar síntomas y signos indicativos de progresión local o diseminación de la enfermedad.
 - b) El examen físico debe detectar alteraciones que indiquen diseminación de la enfermedad y/o recurrencia locoregional.
3. Mamografía y ecografía mamaria (si corresponde) anual (para las tratadas con cirugía conservadora, la primera 6 meses después de terminada la radioterapia).

No hay evidencias suficientes hasta el momento que fundamenten la indicación de RMN para el control de las mamas de la paciente tratada.

El grupo de cirugía plástica reconstructiva ha establecido un esquema de seguimiento para pacientes reconstruidas descrito ampliamente en el capítulo 13.
4. Examen pelviano:
 - a) Examen ginecológico anual.
 - b) Ecografía ginecológica transvaginal solamente si hay metrorragia, aún en las que reciben tamoxifeno y anual, asociada a determinación de Ca 125 en las pacientes de alto riesgo de desarrollar cáncer hereditario: Historia familiar altamente positiva de cáncer de mama, cáncer de mama en premenopausas y bilaterales, cáncer de mama en hombres, múltiples primarios (colon, ovario, próstata) y/o mutación de BRCA 1-2 conocida en familiar o paciente.
5. En las pacientes asintomáticas NO DEBEN INDICARSE para el seguimiento oncológico de manera rutinaria los siguientes estudios, solo en pacientes de alto riesgo y/o con condición particular (enfermedad metastásica, tipo de tratamiento, etc):
 - a) Laboratorio general, hepatograma, enzimas, calcemia
 - b) Marcadores tumorales (CEA, Ca 15-3, MAC, Ca 27-29, etc.)
 - c) Radiografía de tórax
 - d) Ecografía hepática
 - e) Ecografía ginecológica transvaginal rutinaria
 - f) Gammagrama óseo
 - g) TAC tóraco-abdomino-pélvico.
 - h) PET

Reflexiones

El cáncer de mama es una entidad sumamente compleja y el seguimiento postratamiento no es tan sencillo como antes se pensaba y difiere de muchas otras situaciones oncológicas. La biopatología del tumor y de las condiciones del paciente, junto al tratamiento recibido, hacen aún más problemático los controles. Un aspecto filosófico de gran ayuda es tener en cuenta uno de los grandes aforismos hipocráticos: "No existen enfermedades, tan solo enfermos"; en otras palabras, cada paciente es una enfermedad distinta.

Referencias bibliográficas

1. Anuario de Mortalidad. MPPS. 2015.
2. Asociación Médica Argentina. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de mama: Pautas para el seguimiento de pacientes asintomáticas luego del tratamiento primario con intención curativa. 2007.
3. Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L et al; European School of Oncology-Metastatic Breast Cancer Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Breast* 2013; 22:203-210.
4. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE et al. *AJCC Cancer Staging Manual* Springer international. 2017.
5. López MA, García FV, Cebrian EA, Prats de Puig M, González Bejar M, Sabadell Mercadal MD. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2015;28:24-33 .
6. 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(20):1587-92.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
8. National Cancer Institute (NCI). SEER stat fact sheets: cancer of any site. NCI website. seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html. December 13, 2015.
9. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28:1684-91.
10. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5652-57.
11. Crabb SJ, Cheang MC, Leung S, Immonen T, Nielsen TO, Huntsman DD et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008;8:249-56.
12. Uribe JR, Hernández CA, Menolascino F, Rodríguez JE, Istúriz LM, Márquez ME et al . Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol*. [Internet]. 2010 Jun [citado 2017 Mar 26] ; 22(2):109-116.
13. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al; American Society of Clinical Oncology. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):961-65.
14. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Marcom PK, Moy B, Rugo HS et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: A prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2012;14:R129.
15. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28:3271-77.
16. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406:747-52.
17. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415:530-36.
19. Esposito A, Criscitello C, Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015, Vienna: dealing with classification, prognostication and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedicallscience* 2015;9 :518.
20. Morigi C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15-18 March, 2017, Vienna: tailored treatments for patients with early breast cancer. *Ecancermedicallscience* 2017,732.

21. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E et al; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v8-30.
22. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M et al; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784–1792.
23. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151:727–737.
24. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:252–271.
25. . National Institute for Health and Care Excellence. Review of clinical guideline (CG80): breast cancer (early & locally advanced)—diagnosis and treatment. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence, 2012.
26. Houssami N, Ciatto S, Martinelli F, Bonardi R, Duffy SW. Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2009;20:1505–10.
27. Lam DL, Houssami N, Lee JM. Imaging surveillance after primary breast cancer treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(3):676-686.
28. Bychkovsky BL, Lin NU. Imaging in the evaluation and follow-up of early and advanced breast cancer: When, why, and how often? *Breast*. 2017;31:318-324.
29. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. 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(20): 1593-97.
30. NCCN Guidelines Version 1.2017 Breast Cancer.
31. Rojas MPMP, Telaro E, Moschetti I, Coe L, Fossati R, Liberati A, Rosselli MDT. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001768.
32. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):611-35.
33. Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, Walsh G, Lønning PE, Santen RJ et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:2444-47.
34. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C., et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-69.
35. Shah C, Ahlawat S, Khan A, Tendulkar RD, Wazer DE, Shah SS. The Role of MRI in the follow-up of Women Undergoing Breast-conserving Therapy. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(3):314-19.
36. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on Intrinsic subtypes. *J Clin, Oncol*. 2009;27:1160-67.
37. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 27;(5):CD001768.

13. Reconstrucción mamaria

Dra. Ana Hollebecq (Coordinadora). Dra. Nilyan Rincón; Dra. Lianeth Salazar; Dr. Víctor Acosta Marín; Dr. Manuel Gordon; Dr. Otto González; Dra. Sara Ott; Dra. Mercedes Benítez.

Resumen

El cáncer de mama constituye la condición maligna más frecuente en mujeres en el mundo occidental. A pesar de que la mortalidad ha ido disminuyendo, su incidencia ha aumentado, lo cual conlleva a una sobrecarga económica para el sistema de salud.

No obstante al advenimiento de la cirugía preservadora, una proporción importante de pacientes ameritan amplias mastectomías y de ellas un gran número solicita reconstrucción inmediata. Esto ha llevado a la evolución de técnicas para recrear la mama a la hora de cirugías mayores ya sea mediante la transposición tisular, el uso de colgajos miocutáneos del latissimus dorsi y recto abdominal transversal, empleo de expansores tisulares e implantes, colgajos libres, colgajos con perforantes, además el manejo de la mama contralateral.

La demanda de estos procedimientos se ha incrementado, lo cual unido a las expectativas de la paciente, han llevado al desarrollo de mejores técnicas oncoplásticas y reconstructivas. La creación de grupos multidisciplinarios ha contribuido a resultados más satisfactorios. Así mismo ha aumentado la interacción entre los clínicos y se ha profundizado la investigación.

Con el apoyo de cirujanos plásticos, junto a los avances en el campo diagnóstico, los cirujanos han aprendido y han recibido un valioso apoyo pudiendo así ofrecer a muchas mujeres tiempos quirúrgicos reconstructivos de manera simultánea. Entender y aplicar adecuadamente las técnicas reconstructivas y oncoplásticas permite obtener resultados estéticos y funcionales óptimos. La intención de éste capítulo es el de servir de ayuda y guía a los cirujanos y especialistas no quirúrgicos involucrados en el manejo y apoyo a las pacientes con cáncer mamario.

Palabras clave: Reconstrucción, mama, cirugía oncoplástica, colgajos, implantes, expansores, microquirúrgico, lipotransferencia, radioterapia.

Introducción

La reconstrucción mamaria es una parte integral del tratamiento global de la paciente con cáncer mamario, y el cirujano reconstructivo juega un papel importante en el esfuerzo rehabilitador por parte del equipo. A medida que nuestras opciones para el tratamiento del cáncer de mama y la reconstrucción mamaria se han expandido, también lo ha hecho el rol del cirujano reconstructivo. Con la creciente tendencia hacia la cirugía conservadora de mama y la irradiación, así como el advenimiento de la mastectomía preservadora de piel con reconstrucción mamaria inmediata, el cirujano reconstructivo es llamado con más frecuencia para que contribuya en la planificación y ejecución de éstos procedimientos y para que participe en las decisiones iniciales acerca del tratamiento.

Es por esto que el cirujano reconstructivo debe tener un conocimiento de trabajo de los diferentes tipos histológicos de condiciones benignas, premalignas y malignas, para poder aconsejar inteligentemente a la paciente y formular un plan apropiado en conjunción con el cirujano oncólogo. Un entendimiento cabal de los métodos estándar para el diagnóstico precoz del cáncer de mama y las recomendaciones actualmente vigentes para el tratamiento local, regional y sistémico es esencial, al igual que el conocimiento de los desarrollos más recientes en investigación y terapia. Se pueden usar varias técnicas para la reconstrucción mamaria total o parcial. El éxito de éstos tratamientos se basará en una combinación de factores, incluyendo la experiencia y el trabajo sinérgico del equipo, el estadio de la enfermedad y la extensión de la extirpación requerida, las necesidades individuales y expectativas de la paciente, el momento apropiado para la cirugía, el efecto de la terapia adyuvante sobre los tejidos locales y la destreza del cirujano reconstructivo. Es imprescindible, sin embargo, que los márgenes estén libres de enfermedad.

En relación con la mastectomía, con el tiempo la cirugía reconstructiva fue ocupando un lugar fundamental en la terapéutica del cáncer de mama, en un comienzo con las reconstrucciones mamarias diferidas, cuando se pensaba que se debía esperar un tiempo prudencial para asegurar el control oncológico de la enfermedad y a, posteriori, con las reconstrucciones inmediatas, cuando se demostró que éstos procedimientos eran seguros no sólo desde el punto de vista oncológico, sino que no incrementaban el índice de complicaciones y producían un marcado beneficio psicológico. Esto obligó a los cirujanos a perfeccionar sus resultados, con la ventaja de poder diseñar la reconstrucción en el mismo tiempo de la mastectomía. Es imprescindible obtener el consentimiento informado de la paciente.

Hasta 1977 sólo eran utilizados implantes en la reconstrucción mamaria^{1,2}, posteriormente se agregaron los expansores tisulares introducidos por Radovan³ en 1982 y las diferentes técnicas con tejidos autólogos (Colgajo con latissimus dorsi, Tansini 1896, colgajo TRAM, Hartrampf 1982, entre otros)^{4,5}. En una se-

gunda etapa se priorizó en la reconstrucción, el refinamiento estético y la disminución de la morbilidad en los procedimientos; fue en esta etapa cuando se publicaron las experiencias con expansores anatómicos texturizados transitorios y definitivos⁶, los colgajos microquirúrgicos⁷, las técnicas de preservación de piel⁸ y los conceptos de cirugía oncoplástica⁹, que asociadas a la reconstrucción inmediata, dan los mejores resultados estéticos en la actualidad. En tiempos recientes, la lipotransferencia ha contribuido a lograr mejor simetría¹⁰.

Reconstrucción en cirugía preservadora de la mama.

La cirugía preservadora (CP) de la mama, con una adecuada selección de las pacientes, puede generar muy buenos resultados¹¹. En algunos casos cuando las resecciones extensas son necesarias, pueden poner en riesgo el contorno mamario en base al volumen mamario remanente. Con la intención de seguir llevando a cabo una CP y lograr un buen resultado estético, podemos valernos de técnicas de cirugía reconstructiva de la mama^{12,13}.

Técnicas oncoplásticas

La cirugía oncoplástica (COP) de la mama corresponde a un conjunto de técnicas donde se logra un adecuado balance entre procedimientos de cirugía plástica/reconstructiva y cirugía oncológica con la finalidad de realizar resecciones voluminosas sin generar deformidades en la mama tratada, con la obtención de márgenes libres y logrando un buen resultado estético¹¹⁻¹⁵. Con la adecuada selección de las pacientes para este tipo de técnicas se pueden generar elevados niveles de satisfacción^{11,16,17}. Hallazgos como éstos pueden contribuir a la autoestima de la paciente y generar un impacto positivo en la calidad de vida¹⁴⁻¹⁹.

Hay factores muy importantes a tener en cuenta para la correcta selección de la paciente que se beneficiará de éstas técnicas y la adecuada selección del patrón oncoplástico a utilizar, como por ejemplo: El volumen que se debe extirpar, el tamaño de la mama, la localización de la lesión (Tabla 1) y si la paciente recibirá o no radioterapia (RT)^{15-17,19,20}. Su seguridad oncológica ha sido ampliamente estudiada^{9,21-23}. Aunque la evidencia puede ser ambigua en algunos casos, las publicaciones más recientes demuestran cifras de re-escisión y recidivas locales similares a aquellas que ocurren posterior a la realización de una CP "convencional"²⁴. Las técnicas de COP se pueden clasificar según el *Atlas de Cirugía Oncoplástica*^{16,25-28}, dependiendo de parámetros como:

- Volumen mamario a ser extirpado
- Necesidad de extirpación de piel
- Involucrar técnicas de mamoplastia
- Densidad mamaria.

El sustentar parte de la toma de decisión en este tipo de clasificación permite obtener excelentes resultados con pocas probabilidades de complicaciones^{19,28}.

Recomendaciones

- Los factores más importantes para la elección de la técnica quirúrgica a elegir son: localización de la lesión y su tamaño, el volumen mamario, el tipo histológico, la densidad mamaria y considerar el tratamiento neoadyuvante/adyuvante.
- La densidad mamaria es de crucial importancia, ya que ésta dictará en gran medida la pauta para poder generar colgajos glandulares voluminosos y amplio arreglo glandular, con un bajo índice de complicaciones.
- Disponer de imágenes de excelente calidad para planificar adecuadamente los patrones oncológicos.
- Asegurar la colocación de marcas metálicas en el lecho quirúrgico antes de la remodelación glandular.

Colgajos pediculados

Forman parte de las técnicas de COP donde se busca reemplazo de volumen. Ideales candidatas para éste abordaje son pacientes con mamas pequeñas o medianas y preferiblemente sin ptosis^{13,29}. La mayoría de estos colgajos son empleados en defectos generados en el polo lateral de la mama, aunque según su confección se pueden adecuar algunos de ellos a otras áreas de la misma²⁹. Éste tipo de colgajos ofrece algunas ventajas como son: la utilización de piel similar a la de la mama y favorece el mantenimiento de la forma y el volumen mamario sin la necesidad de emplear (en la mayoría de los casos) procedimientos para simetría de la mama contralateral. Los colgajos más frecuentemente utilizados son:

- *Colgajo epigástrico*²⁹: Para la corrección de defectos del polo inferior de la mama, preferiblemente cercanos al surco submamario.
- *Colgajo romboidal*³⁰: Se utiliza en la mama cuando las dimensiones del defecto no permiten la aproximación primaria de sus bordes y especialmente en defectos creados en los cuadrantes laterales de la mama, aunque dependiendo de su conformación y siempre y cuando no altere el contorno mamario pueden ubicarse casi en cualquier lugar de la mama.
- *Colgajo subaxilar*³¹: Es un colgajo particularmente útil cuando existe un defecto lateral cercano a la región axilar y la paciente presenta redundancia cutánea a este nivel.
- *Colgajo de la arteria perforante intercostal lateral* (LICAP, por sus siglas en inglés)^{13,32,33}: Exclusivo para la corrección de defectos en el polo externo de la mama.
- *Colgajo de la arteria perforante tóraco-dorsal* (TDAP, por sus siglas en inglés)^{13,29,32,33}: Empleado en la corrección de defectos en el polo externo de la mama que ameriten un volumen mayor a aquel obtenido por un colgajo de la arteria perforante intercostal medial, intercostal anterior o tóraco-lateral.
- *Colgajo Latissimus dorsi* (LD)⁴: Permite corregir defectos en prácticamente cualquier zona de la mama, pudiendo optar en algunos casos la movilización del músculo por sí solo sin piel.

La selección de la técnica debe ser desde lo más sencillo a lo más complejo (colgajos locales, regionales y a distancia) y en la tabla 1 hemos resumido los diversos procedimientos a elegir según la localización de la lesión y la finalidad del colgajo.

Tabla 1

Procedimiento a elegir según localización de la lesión para prevenir o corregir deformidades en CP (según Hollebceq y colaboradores)

Localización	Procedimiento oncoplástico	Colgajos pediculados
Cuadrante súpero externo	<ul style="list-style-type: none"> • Mamoplastia lateral • Mamoplastia circular 	<ul style="list-style-type: none"> • Colgajo subaxilar • Colgajo romboidal • TDAP • LICAP • LD
Cuadrante inferoexterno	<ul style="list-style-type: none"> • Mamoplastia en J • Grisotti • Mamoplastia circular • Mamoplastia en T invertida (Pedículo superior e inferior • Técnica de la media luna (lesiones cercanas al surco submamario 	<ul style="list-style-type: none"> • Colgajo epigástrico • TDAP • LICAP • LD
Cuadrante inferointerno	<ul style="list-style-type: none"> • Mamoplastia en V • Mamoplastia circular • Técnica de la media luna (lesiones cercanas al surco submamario 	<ul style="list-style-type: none"> • Colgajo epigástrico • LD
Cuadrante súpero interno	<ul style="list-style-type: none"> • Mamoplastia circular • Mamoplastia horizontal • Mamoplastia en T invertida (pedículo inferior) • Mamoplastia de rotación glandular 	<ul style="list-style-type: none"> • LD
Central	<ul style="list-style-type: none"> • Mamoplastia circular • Mamoplastia en T invertida • Grisotti 	<ul style="list-style-type: none"> • LD

Abreviaturas: Como en el texto.

Implantes / Expansores

Los beneficios en la utilización de implantes/expansores en el contexto de una CP incluyen:

- Corrección de la asimetría.
- Mejoría en el contorno mamario.
- Aumento del volumen mamario en general.
- Manejo de la mama contralateral.

A pesar de estos posibles beneficios, no es un abordaje que deba considerarse como primera opción para la corrección de defectos post CP dada la elevada tasa de complicaciones ubicadas entre 40-50%^{34,35}.

Indicaciones

- Pacientes que deseen una mamoplastia de aumento.
- Mamas pequeñas.
- Asimetría mamaria posterior a radioterapia.
- Ptosis mínima.
- Adecuada simetría del CAP.
- Daños actínicos mínimos en piel.

Contraindicaciones

- Mamas con ptosis acentuada (Contraindicación relativa, debe combinarse con procedimientos de pexia).
- Contorno mamario firme.
- Evidencia de efectos post radioterapia (por ej: radiodermatitis).
- Mamas voluminosas ptósicas y retracción o significativa asimetría del CAP (Contraindicación relativa - deben combinarse con procedimientos de pexia, reducción y plastia del CAP).

Estos dispositivos pueden ser incorporados de manera inmediata o diferida. Según sea el caso, se recomienda:

Inmediata

- Cuando el defecto no se puede corregir con colgajos glandulares se puede considerar la colocación de un expansor/implante.
- En pacientes portadoras de implantes mamarios, es recomendable mantener o confeccionar una envoltura muscular total.
- Explicar a la paciente porcentaje de complicaciones en relación a la mama contralateral.

Diferida:

- Esperar al menos 1 año posterior a la culminación de la RT.
- Realizar una evaluación mastológica previo al procedimiento.
- Confeccionar un bolsillo muscular flexible – amplio.
- Ser conservador con el tamaño del implante.
- Explicar a la paciente porcentaje de complicaciones en relación a la mama contralateral.

Reconstrucción post mastectomía

Expansores e implantes

La evolución de los conceptos en oncología durante los últimos 20 años ha sido hacia las mastectomías preservadoras de piel y del complejo areola-pezones, lo cual ha permitido conservar suficientes tejidos blandos como para realizar una reconstrucción basada en implantes mamarios³⁶. Durante este período,

la reconstrucción mamaria inmediata se ha convertido en un concepto bien aceptado³⁷, lo cual ha permitido el incremento del número de procedimientos quirúrgicos de reconstrucción basada en implantes mamarios. Adicionalmente, también se ha incrementado el número de mastectomías bilaterales, lo cual ha contribuido a la mayor extensión y popularización del uso de implantes³⁶.

La reconstrucción mamaria con implantes en dos etapas representa una de las opciones de tratamiento más empleadas por los especialistas. Por ello, es de suma importancia considerar la evolución de los conceptos y técnicas sobre la base de la experiencia recopilada durante dos décadas por cirujanos como Peter Cordeiro^{38,39,40}, quién posee una de las más grandes casuísticas a nivel mundial acerca de dicho procedimiento.

Conceptos básicos

- *Defecto de la mastectomía.* Una mastectomía preservadora de piel con incisión horizontal produce un defecto de piel en sentido vertical, por lo que, el proceso de expansión debe estar dirigido en la dimensión vertical de la mama.
- *Colocación del expansor.* Este debe ser colocado un poco más abajo (1 a 2 cm) del surco submamario. Con esto, se minimiza la sobreexpansión del polo superior. La cobertura del expansor puede ser total (musculo fascial) o parcial utilizando matriz dérmica acelular^{41,42}.
- *Fasciotomía inferior.* A nivel del surco submamario o un poco por debajo de éste, con el fin de evitar un achatamiento en el polo inferior de la mama durante el proceso de expansión.
- *Expansión intraoperatoria.* El volumen de expansión intraoperatoria se ha ido incrementando para acortar el proceso de expansión y a la vez disminuir el riesgo de hematoma y seromas postoperatorios. El aumento del volumen de expansión intraoperatorio no incrementa la tasa de complicaciones de los colgajos de la mastectomía^{38,39}.
- *Expansión postoperatoria.* Es recomendable comenzar el proceso de expansión temprano y hacerlo en forma rápida⁴³. El inicio de la expansión debe comenzar 10 a 14 días posterior a la mastectomía o en el momento en el cual el dren es removido. Se realiza una expansión entre 60 a 120 cc por semana, tomando en cuenta la tolerancia del paciente y la calidad de los colgajos de la mastectomía. Se recomienda una sobreexpansión entre el 10-20% ya que hacerlo en un porcentaje mayor, está asociado a la aparición de ondulaciones⁴⁴.
- *Recambio del expansor por el implante mamario definitivo:*
 1. Momento del recambio: Según el protocolo seguido por el Memorial Sloan Kettering^{45,46}, generalmente alrededor de 6 semanas después de la expansión final y 4 semanas antes del inicio de la RT. Por otra parte, Nahabedian prefiere realizar el recambio posterior a la RT. Aquellos que apoyan el recambio antes de la RT refieren menos fallas de la reconstrucción^{45,47} y aquellos que apoyan el recambio después de la RT refieren menos contractura capsular⁴⁷.

Selección del tipo de implante: Depende de la preferencia del cirujano. Pueden ser de perfil anatómico o redondo.

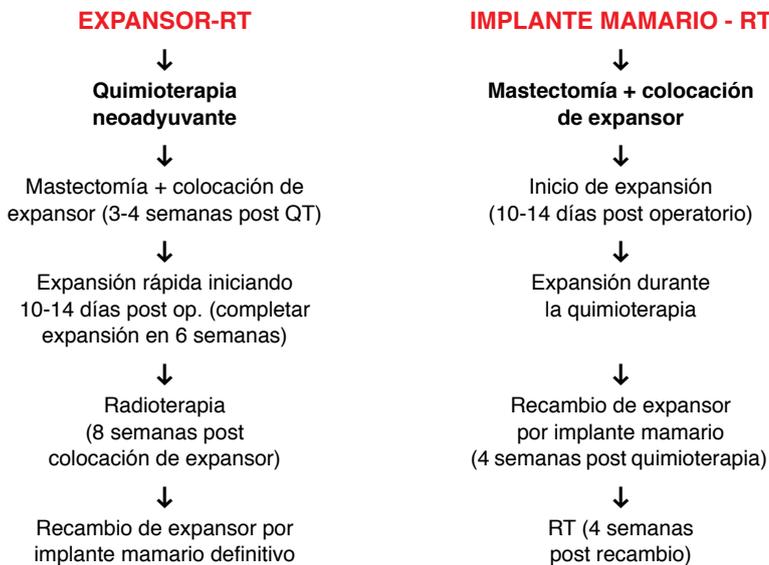
2. Confección del surco submamario: Deben colocarse puntos separados con sutura no absorbible fijando la dermis profunda a la pared del tórax.
3. Capsulotomía circunferencial: Permite la liberación del bolsillo donde será colocado el implante en sentido anteroposterior y no en sentido centrípeto como lo hace la capsulotomía radial, obteniéndose mejores resultados estéticos.
4. Uso de probadores y drenajes: El uso de probadores permite determinar con mayor exactitud el volumen del implante, lo adecuado de la capsulotomía, y la exacta confección del surco submamario. Una vez colocado el implante debe ser colocado un drenaje de succión cerrado para prevenir la formación de seromas.

¿Cuándo aplicar la RT?

Aunque existen opiniones diferentes, sugerimos el algoritmo propuesto por Cordeiro y colaboradores⁴⁶ (Figura 1).

Figura 1

Momento de la RT y recambio del expansor por implante mamario definitivo en pacientes recibiendo RT al expansor mamario o al implante mamario definitivo⁴⁶



En los pacientes que se realizará una reconstrucción mamaria postmastectomía con expansores e implantes existen una serie de factores de riesgo (Tabla 2), que pueden afectar el resultado de la reconstrucción. Basado en las evidencias de los estudios disponibles, se pueden obtener recomendaciones para el manejo adecuado de cada uno de estos factores.

Tabla 2

Factores de riesgo en reconstrucción mamaria postmastectomía con expansores e implantes

Factores de riesgo	Complicaciones y falla
Fumar	Aumenta
IMC	Mayor de 25, aumenta Mayor de 30, aumenta mucho más
Tamaño de la mama	Principalmente copa C o mayores aumentan
Diabetes	No se considera factor de riesgo en forma independiente
Radioterapia	Aumenta, independientemente de cuándo sea aplicada
Quimioterapia	Neoadyuvante, no aumenta significativamente
Hormonoterapia	Controversial, pero algunas publicaciones señalan que puede aumentar

IMC: Índice de masa corporal

Otro punto de importancia es el relacionado con la antibioticoterapia profiláctica y su duración. Se recomienda administrar una dosis preoperatoria endovenosa 60 minutos o antes de realizar la incisión y se deben suspender los antibióticos 24 horas posterior a la cirugía. En caso de existir un drenaje, el rol de los antibióticos es menos claro, por lo tanto, queda a juicio del médico cuándo decidir suspenderlo.

Por último, la definición de cuál es el tiempo óptimo y la secuencia de mastectomía, reconstrucción, quimioterapia adyuvante y RT continúa sin resolverse.

Mastectomía preservadora de piel (MPP)

Este término fue acuñado en 1991 por Toth y Lappert⁴⁹ basándose en el marcaje preoperatorio de las incisiones para el abordaje de las mastectomías, limitando al máximo la extirpación de piel de la mama y en muchos casos preservando el surco inframamario facilitando la reconstrucción mamaria con mejoría de los resultados estéticos de la mama reconstruida⁵⁰.

Numerosas series demuestran no existir diferencias estadísticamente significativas en las recidivas locales comparando MPP con las mastectomías sin preservación de piel ofreciendo una adecuada seguridad oncológica^{50,51,52}.

La MPP incluye la extirpación del CAP, cualquier cicatriz de biopsia previa y la extirpación completa de la glándula mamaria⁴⁹.

Indicaciones^{49,51,52}

- Carcinoma ductal *in situ*.
- Estadios I y II de carcinomas infiltrantes.
- Estadios III en casos seleccionados.

Contraindicaciones⁵¹

- Carcinoma inflamatorio.
- Afectación de la piel de mama.
- Carcinomas localmente avanzados.
- Hábitos tabáquicos acentuados (relativa).

Marcaje de incisiones

La escogencia del tipo de incisión dependerá de factores como:

- Tamaño y la configuración de la mama afectada y de la contralateral.
- Del tamaño y la localización del tumor.
- Localización de la biopsia previa.
- Enmarcada en el contexto de una reconstrucción mamaria inmediata.
- Experiencia del cirujano.

Tipos de incisiones⁴⁹

- I Periareolar o en raqueta de tenis.
- II Elíptica periareolar con incisión independiente para cicatriz previa.
- III Elíptica periareolar que incorpore cicatrices de biopsias.
- IV Patrón de mamoplastia de reducción.

La principal complicación de la MPP es la necrosis de los colgajos del área receptora que puede ocurrir desde un 5-40%^{53,54}, porcentajes variables según el tipo de reconstrucción mamaria seleccionada⁴⁹; una MPP tipo IV presenta menos necrosis de piel cuando el diseño del colgajo cutáneo ofrece como resultado una cicatriz tipo Lejour⁴⁹. Los porcentajes de necrosis de la MPP en comparación con la mastectomía no preservadora de piel son similares.

Tipos de reconstrucción mamaria post MPP^{49,55}

La reconstrucción posterior a una MPP dependerá de factores como experiencia del cirujano, defecto cutáneo posterior a la resección oncológica, deseos de la paciente, disponibilidad de recursos, neoadyuvancia y la indicación o no de RT. Entre las opciones reconstructivas se cuentan:

- Implantes/expansores.
- Tejido autólogo pediculado (TRAM y LD).
- Tejido autólogo microquirúrgico.

Sugerencias

Es recomendable el manejo adecuado de los tejidos de la piel receptora utilizando instrumental atraumático y buena hidratación de dicha piel durante la mastectomía reduciendo así el sufrimiento traumático de la piel que será la cobertura del material heterólogo o autólogo utilizado para reconstruir la mama posterior a una MPP.

Mastectomía preservadora del complejo areola-pezón (CAP)

El CAP es el punto estético más importante de la mama y su presencia en numerosas series se ha vinculado en un mayor incremento en el grado de satisfacción en las pacientes reconstruidas⁵⁶. Un alto número de pacientes muestran insatisfacción con la reconstrucción del CAP, donde se realizó una mastectomía convencional, mientras que la mastectomía preservadora del complejo areola pezón (MPCAP) ofrece una apariencia natural del pezón con mejores resultados estéticos y altos grados de satisfacción⁵⁷.

La MPCAP es considerada actualmente una alternativa en pacientes seleccionados y en casos de mastectomías reductoras de riesgo⁵⁸.

Indicaciones

El compromiso del pezón en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama por estudios histopatológicos varía entre 0 a 58%, dependiendo del tamaño del tumor, localización, multicentricidad, positividad axilar y presencia de componente intraductal *in situ*^{56,59,60}. Por ello la seguridad oncológica está dada por las siguientes indicaciones:

- Tumores a distancias mayores a 2 cm del CAP o en la periferia.
- Tamaños tumorales menores a 2,5cm.
- Estadios tempranos.
- Mamas pequeñas, con ptosis mínima y sin cicatrices previas oncológicas o estéticas⁵⁶.
- Disponibilidad de RT intraoperatoria⁶¹, siendo su utilización controversial actualmente para algunos grupos de trabajo
- Biopsia extemporánea de tejido retroareolar⁶².

Las contraindicaciones incluyen tejido irradiado previamente y hábitos tabáquicos activos⁵⁶.

Incisiones y reconstrucción

El tipo de incisión es un factor fundamental para evitar daños en la vascularidad del CAP existiendo 4 incisiones básicas⁵⁷:

- Incisión periareolar superior o inferior con extensión lateral.
- Incisión transareolar y peri pezón.
- Transareolar y transpezón.
- Incisión inframamaria.

La principal complicación posterior a este procedimiento es la necrosis de CAP en porcentajes del 4,4% al 48%⁶³. Siendo la incisión periareolar la que presenta mayor índice de necrosis y la inframamaria la que presenta menos índice de necrosis⁶⁴. Para evitar dicha complicación se introdujo a partir del año 2012 por Jensen y colaboradores el término de diferimiento del CAP⁶⁵. Con la aparición de técnicas que involucren este diferimiento, el porcentaje de necrosis total o parcial se establece en 7 a 8% en la mayoría de las series ^{56,57,65}.

Una vez realizada la mastectomía con preservación del CAP en un primer tiempo o de forma diferida se puede reconstruir la glándula mamaria mediante:

- Implantes mamarios retromusculares.
- Expansores tisulares retromusculares.
- Tejido autólogo (Colgajos TRAM y LD).

Colgajos autólogos pediculados

Las técnicas de reconstrucción mamaria óptimas son controversiales, sobre todo en los casos con indicación de RT. Kronowitz ha publicado que a pesar de la aparición de nuevos materiales protésicos y técnicas modernas de radioterapia, el índice de complicaciones basadas en implantes se encuentra en 40%, la extrusión mayor al 15% y los resultados estéticos a largo plazo son peores en comparación a la reconstrucción con tejidos autólogos⁶⁶. Así mismo, la utilización de tejidos autólogos, como cobertura de implantes en pacientes con tejido irradiado previamente, reduce el índice de complicaciones de 10 a 15%⁶⁷.

La reconstrucción mamaria con tejidos autólogos LD y TRAM son utilizados para corregir deformidades posteriores a mastectomías, defectos de piel, músculo pectoral y para reproducir el montículo mamario⁶⁸. Usualmente debajo del LD se requiere la colocación de un implante para suplir el volumen mamario. A partir de 1997 estos colgajos de tejido autólogo han evolucionado a la par de las técnicas de mastectomías preservadoras de piel, permitiendo implantar grasa (lipotransferencia) al tejido subcutáneo del LD, posibilitando el uso de implante de menor volumen y una consistencia más natural de la mama⁴⁹. También puede utilizarse solo muscular a través de una cicatriz mínima.

El TRAM proporciona volúmenes de piel y grasa suficiente sin necesidad de utilización de implantes, siendo capaz de simular una mama natural con buena turgencia y movilidad, recibiendo el beneficio adicional de una abdominoplastia⁶⁹.

Indicaciones del LD⁶⁷

- Pacientes con indicación de mastectomía totales en cualquier estadio.
- Pacientes delgadas sin panículo adiposo abdominal.
- Cicatrices abdominales que contraindiquen el TRAM.
- Mamas pequeñas.

- Fallas en reconstrucciones con el uso de implantes/expansores.
- Paciente con enfermedad metastásica axilar con indemnidad del pedículo^{70,71}.
- Síndrome de Poland⁷².
- Deformidades en mastectomías parciales.
- Pacientes de edad avanzada.
- Hábito tabáquicos, obesas.
- Grandes defectos en tórax post mastectomías que involucren pared torácica.

Indicaciones del TRAM

- Grandes defectos de piel posterior a mastectomías⁶⁹.
- Defectos cutáneos post radioterapia⁶⁷.
- Mama contralateral voluminosa.
- No deseos de implantes.
- IMC menor a 30kg/m² y no fumadoras.
- Reconstrucciones mamarias bilaterales.
- Reconstrucción en recaídas.
- Pacientes con resultados insatisfactorios con otras técnicas de reconstrucción mamaria⁶⁷.
- Grandes defectos en tórax post mastectomías que involucren pared torácica.

Contraindicaciones⁶⁹

- Pacientes con cirugías previas tipo dermolipsectomía abdominal, histerectomía abdominal con cicatriz tipo Pfannenstiel.
- Práctica de ciertos deportes (tenis, esquí de fondo, golf).
- Enfermedades que comprometan la microcirculación: aterosclerosis, enfermedades pulmonares (EBOC, enfisema).
- Trombosis venosa profunda.
- Diabetes mellitus.
- Enfermedades vasculares del colágeno (lupus, esclerodermia y poliarteritis).
- Coagulopatías.
- Policitemia, anemia falciforme.
- RT en la pared abdominal.
- RT en los vasos mamarios internos ipsilaterales.
- Pacientes con trastornos psiquiátricos y dismórficos corporales.
- IMC mayor a 30kg/m².
- Hábitos tabáquicos acentuados.

Colgajos microquirúrgicos

La reconstrucción con colgajos libres, permite virtualmente transferir tejido de cualquier parte del cuerpo para ser utilizado en la confección de una nueva mama. El tejido autólogo del abdomen inferior representa la mejor opción para ello. Inicialmente fue reportado por Holmstrom⁷³ en 1979 como colgajo libre y popularizado por Hartrampf⁷⁴ en 1982 como colgajo miocutáneo

transverso abdominal (TRAM por sus siglas en inglés), pero está asociado al mayor índice de morbilidad de la pared abdominal comparado con otras técnicas que la utilizan como área donante⁷⁵⁻⁸⁰. Su utilización implica el riesgo de ocasionar debilidad de la pared abdominal, pérdida de la función motora y consecuentemente la producción de abultamientos y hernias.

La reconstrucción mamaria mediante técnicas microquirúrgicas ha buscado disminuir la morbilidad de la pared abdominal. El colgajo TRAM libre permite un incremento de la vascularidad con menor sacrificio del músculo recto, lo cual tiene la ventaja de poder utilizar mayor cantidad de tejido con menor tasa de necrosis grasa. Los colgajos libres MS TRAM, el colgajo perforante de la arteria epigástrica inferior profunda (DIEP) y el colgajo de la arteria epigástrica inferior superficial (SIEA) surgieron como un esfuerzo por disminuir la morbilidad de la pared abdominal, ya que éstas técnicas ocasionan menos daño al músculo recto abdominal y su fascia.

La información acumulada durante las últimas décadas ha mostrado que utilizar técnicas ahorradoras de músculo y fascia como el colgajo DIEP resulta en una mayor fuerza abdominal postoperatoria, menor dolor y costos cuando es comparado con el colgajo TRAM libre⁸¹⁻⁸³. Sin embargo, los resultados de los estudios recientes aunque reflejan resultados contradictorios no muestran diferencias significativas en la morbilidad de la pared abdominal al utilizar estas tres técnicas (DIEP, MS TRAM, TRAM Libre)^{76,84,85}.

Por otra parte, el colgajo SIEA surgió como un método que puede virtualmente eliminar la morbilidad de la pared abdominal ya que durante su realización no se escinde o incisa el músculo recto o la fascia de la pared abdominal. Sin embargo, su empleo está limitado a una minoría de pacientes debido a sus desventajas anatómicas (pedículo corto, diámetro escaso y anatomía variable).

La decisión de cuál de estos métodos de reconstrucción a utilizar, podría seguir el algoritmo defendido por Arnez y colaboradores⁸⁶, donde se intenta inicialmente utilizar el colgajo SIEA, posteriormente el colgajo DIEP y finalmente el colgajo MS TRAM Libre.

El estudio preoperatorio de mayor utilidad para la planificación de la reconstrucción mamaria con el colgajo DIEP es la angiotomografía, cuyo valor predictivo ha sido reportado entre 75-82%⁸⁷, permitiendo no sólo identificar las perforantes del colgajo, sino también aquella perforante de posición y trayecto más favorable. El aspecto de la sensibilidad es un factor muy importante. En la reconstrucción mamaria con tejido autólogo se ha observado una recuperación de la sensibilidad cutánea en forma espontánea, pero la frecuencia de recuperación es impredecible y la calidad de la sensibilidad recuperada es usualmente pobre⁸⁸⁻⁹².

La coaptación de los nervios sensitivos para mejorar la sensibilidad de la mama reconstruida (neurotización) es un refinamiento que ha ido ganando popularidad. Sin embargo, la neurotización del colgajo desafortunadamente incrementa la complejidad del procedimiento, aumenta el tiempo operatorio y a menudo conlleva a un daño del músculo recto abdominal al ser necesario para la obtención de los nervios, de su disección e incisión. El empleo de técnicas de reconstrucción mamaria microquirúrgica con colgajos neurotizados, probablemente sea de mayor utilidad en la reconstrucción diferida, donde existe una extensa área cutánea sin sensibilidad, comparada con la reconstrucción inmediata de defectos en MPP, en la cual los colgajos cutáneos de la mastectomía a menudo recuperarán gran parte de su sensibilidad.

Cuando el tejido abdominal no está disponible, los colgajos glúteos y del muslo representan opciones secundarias de reconstrucción. Así como también, el colgajo gracilis transverso alto, el colgajo perforante de la arteria femoral profunda y los colgajos perforantes de las arterias glúteas superior e inferior.

Reconstrucción del tórax

Los estadios avanzados en cáncer de mama generalmente implican grandes resecciones de piel, músculo e inclusive pared torácica. La reconstrucción de tejidos blandos debe lograr, a largo plazo, integridad, estabilidad, función y estética de la pared torácica. Según la magnitud del defecto puede incluir el uso de material sintético tipo mallas, necesarias para la estabilidad torácica^{93,94}. Las opciones reconstructivas en la escalera de complejidad incluyen:

- Injerto de piel.
- Colgajos fasciocutáneos locales: Presentan la gran ventaja de tener una zona donante cercana al defecto, permiten amplias movilizaciones de tejido obteniendo cicatrices de cierre en surcos mamarios o en pared lateral. Los diseños de estos colgajos son de fácil elaboración, facilitan el cierre del defecto generalmente sin tensión y rápida recuperación para continuar el tratamiento oncológico con resultados satisfactorios⁹⁵. Su gran desventaja es el no proporcionar volumen en defectos que lo necesiten.
- Colgajo torácico lateral.
- Colgajo toracoepigástrico transverso⁹⁵.
- Colgajo paraescapular⁹⁶.
- Pediculados: LD con material sintético o no para estabilidad de la pared costal⁹³. Músculo recto abdominal vertical (VRAM, por sus siglas en inglés). TRAM⁹⁴.
- Colgajos fasciocutáneos en isla perforados: La ventaja de estos colgajos es que tienen un vaso perforante identificable en estudio de imágenes (ultrasonido con Doppler), permitiendo un diseño fácil y seguro, con baja morbilidad y de buena aceptación por el paciente con una rápida recuperación⁹⁷.
- Colgajos microquirúrgicos.

Lipotransferencia

Esta técnica se ha convertido en una herramienta fundamental como parte de la cirugía reconstructiva de la mama⁹⁸⁻¹⁰¹. En este contexto, existen tres indicaciones⁹⁸:

- Corregir defectos posteriores a cirugía preservadora de la mama.
- Optimizar resultados posteriores a la reconstrucción post mastectomía (con o sin implantes).
- Preparar el campo operatorio previo a la reconstrucción mamaria diferida (incluyendo radioterapia post mastectomía).

El aumento en la utilización de esta técnica en la última década ha aclarado varias controversias, mientras que otras todavía tienen que ser estudiadas¹⁰²⁻¹⁰⁷. Con respecto a la seguridad oncológica al utilizar transferencia grasa hay mucho que investigar. Petit y colaboradores¹⁰⁶ realizaron un estudio de cohorte con diagnóstico de LIN/DIN, demostrando una incidencia acumulada a 5 años de eventos locales de 18 % y 3 % (lipotransferencia vs. grupo control).

Recientemente, Kronowitz y colaboradores¹⁰⁷ publicaron el estudio prospectivo con mayor número de pacientes a quienes se les practicó lipotransferencia, demostrando una recaída locorregional de 1,3% en el grupo con antecedente de cáncer de mama vs 2,4% en el grupo control. El único subgrupo en el que se demostró aumento en la tasa de recaídas locorregionales fue el tratado con hormonoterapia (1,4% vs 0,5% para lipotransferencia y no lipotransferencia, respectivamente).

En consecuencia, las pacientes con diagnóstico de neoplasias intraepiteliales de alto grado o en tratamiento con hormonoterapia, son las que presentan mayor probabilidad de recaída posterior a un procedimiento de lipotransferencia.

Recomendaciones

- Se sugiere realizar este tipo de procedimiento con la aprobación de la paciente para ingresar a un protocolo prospectivo controlado.
- La lipotransferencia es una técnica viable en pacientes post-radioterapia, reconstrucción con colgajos y técnicas combinadas con prótesis.
- No realizar lipotransferencia en pacientes sin la evidencia de márgenes libres de enfermedad.
- No se recomienda la inyección de tejido graso enriquecido con células estromales mesenquimales, con factores de crecimiento o células de estirpe mesenquimal cultivadas.
- Cuando se considere la utilización de lipotransferencia posterior a una CP de la mama, se recomienda esperar al menos 2 años.
- Cuando se considere la utilización de lipotransferencia posterior a una mastectomía se recomienda esperar al menos 1 año.
- Abstenerse de utilizar este tipo de procedimiento en pacientes con alta probabilidad de recaída locorregional.

- Advertir a la paciente la posibilidad de realizar más de una sesión.
- El seguimiento imagenológico de estas pacientes debe ser realizado por especialistas entrenados y dedicados a la patología mamaria.

Reconstrucción del Complejo Areola-Pezón (CAP)

La creación del CAP frecuentemente representa la parte final del arduo proceso reconstructivo de las mujeres con cáncer de mama. Cuando se hace correctamente la reconstrucción mamaria y la reconstrucción del CAP es atractiva, el resultado global es placentero y natural. El pezón es lo que da identidad a la mama.

Principios generales:

- Se recomienda realizarla en un segundo tiempo (5 a 8 meses), dependiendo si va a recibir tratamiento adyuvante y hasta que la mama adquiera su forma y posición final¹⁰⁸.
- Lograr buena simetría con la mama opuesta, en cuanto a posición, proyección, tamaño, forma y pigmentación¹⁰⁹.
- Debe ser un procedimiento indoloro, ambulatorio y con anestesia electiva.
- En reconstrucción unilateral, el CAP contralateral sirve de modelo.
- En reconstrucción bilateral se deben usar las medidas convencionales para crear tamaño y posición del CAP¹¹⁰.
- Sobrecorregir en 25-50% el tamaño del pezón.
- Considerar el tipo de reconstrucción mamaria (implantes, expansores, espesor del colgajo, piel delgada, cicatrices centrales, tratamiento radiante, etc.)

Marcaje del nuevo CAP:

- Se examina a la paciente sentada.
- Se evalúa con la mama contralateral.
- Delimitación de la neoareola que incluye el nivel de la areola-pezón, los triángulos con la escotadura esternal, el ombligo y la relación del CAP con el pliegue inframamario.

Reconstrucción de la areola

Los métodos para la recreación de la areola van desde técnicas complejas con injertos, el simple tatuaje o la combinación de ambas:

- Los injertos de piel pueden ser tomados de áreas como: Areola contralateral, parte interna del muslo, región inguinal, labios menores, pabellón auricular¹¹¹. Tienen la ventaja que proveen textura, superficie rugosa y pigmentación que se asemeja a una areola normal. La desventaja sería que dejan morbilidad adicional en las áreas donadoras.
- El uso del tatuaje fue introducido en 1960, pero es en los últimos años que ha ganado mayor popularidad como técnica reconstructiva^{108,112-115}. Primero hay que dominar la técnica del tatuaje regional, sólo hace falta tener un equipo tatuador y pigmentos de diferentes tonalidades.

Reconstrucción del pezón

La creación de un pezón con adecuada proyección y que perdure es una labor difícil. Se han empleado diferentes técnicas de rotación de colgajos locales, como: Colgajos en estrella, en forma de S, trilobulados, en "patín", C-V y en forma de "ángel"¹⁰⁸, entre otros.

Tipos de reconstrucción del pezón:

- Injerto compuesto de pezón contralateral¹¹⁶.
- Colgajos locales: Con pedículo central, pedículo subdérmico (simple)^{117,118} y pedículo subdérmico (doble).
- Colgajos con injerto de tejido autólogo: Cartílago auricular o grasa. Esto es con el objetivo de evitar el aplanamiento posterior a la reconstrucción¹¹⁹⁻¹²¹.
- Colgajos con injerto de tejido aloplástico: Ácido hialurónico, hidroxiapatita, implantes de silicón^{122,123}. La desventaja de usar tejido no autólogo es la infección y extrusión.
- Colgajos con aloinjertos (dermis acelular)¹²⁴.
- Tatuaje intradérmico 3D: Se utiliza en aquellas pacientes con tejidos muy delgados, que han recibido radioterapia o tienen cicatrices en el área de la reconstrucción^{114,115}.

Cuidados postoperatorios

Es fundamental:

- Mantener la estabilidad del injerto y la proyección del pezón, esto en caso de que la areola se realice con injerto de piel.
- Utilizar ungüentos con antibióticos sobre el área y retirar los puntos a los 15 días.
- La reconstrucción de la areola-pezón está normalmente seca en el postoperatorio, debido a que las glándulas apocrinas y exocrinas normales no funcionan y se recomienda el uso de humectantes.

Complicaciones:

Compatibilidad deficiente de color, mala posición, tamaño incorrecto, necrosis parcial o total del pezón, pobre proyección del pezón, despigmentación.

Manejo de la mama contralateral

Las revisiones, tiempos operatorios, procedimientos asociados y secundarios son todas las técnicas que permiten la modificación del contorno para lograr la simetría mamaria y armonía corporal, incorporando todos los procedimientos disponibles para el manejo tanto de la mama reconstruida como de la mama contralateral, la cual puede presentar patología o sospecha de futura enfermedad¹²⁵.

Para planificar estos procedimientos, se requiere informar muy bien al paciente los siguientes puntos:

- Los procedimientos no son perfectos y es difícil lograr la simetría.
- Puede requerir varias cirugías de revisión.
- La mamoplastia o pexia mamaria simultánea ocasiona mayor pérdida sanguínea y mayor tiempo operatorio.
- Si recibe radioterapia, hay mayor posibilidad de necrosis grasa.
- Las incisiones en ambas mamas pueden ser diferentes.
- Las mamas difieren en grosor de la piel, volumen y consistencia del parénquima mamario.
- Requieren biopsia en cada cirugía, si lo ameritan.
- Siempre deben tener evaluación mastológica reciente.
- Las técnicas para simetría mamaria se planifican de acuerdo a la evaluación estética y mastológica de la mama contralateral e incluye revisiones de la mama afectada.
- Considerar mastectomía reductora de riesgo¹²⁶.

El cirujano plástico cuenta con un arsenal de técnicas¹²⁵:

- Reducción mamaria con diferentes marcajes.
- Pexia mamaria.
- Implantes mamaros uni o bilaterales.
- Reconstrucción mamaria bilateral.
- Lipotransferencia.
- Combinación de técnicas.

En reconstrucción mamaria bilateral, para minimizar los riesgos es necesario considerar: la histología, uso de hemoderivados, tratamiento adyuvante, enfermedades asociadas, comorbilidades, domicilio lejano y nivel socioeducativo.

Reconstrucción y radioterapia

La radioterapia (RT) causa cambios permanentes en el tejido mamario normal que interfieren con la reconstrucción (**Tabla 3**)¹²⁷⁻¹²⁹.

Tabla 3

Cambios en el tejido mamario resultantes de la RT

Toxicidad por RT	Precoz	Inflamación
		Eritema
		Descamación
		Ulceración
		Edema
	Tardía	Fibrosis irreversible de piel y tejido subcutáneo
		Disminución de la elasticidad
		Alteración de la circulación microvascular.
		Atrofia parcial de anexos cutáneos/folículos pilosos

Las manifestaciones incluyen diferentes grados de retracción y endurecimiento de la piel, dolor en tórax y hombro, y restricción en los movimientos de brazo y cuello (Figura 2) ¹²⁹⁻¹³¹.

Figura 2

Toxicidad relacionada con RT postmastectomía (RTPM)

Toxicidad relacionada con la RTPM	
↓	↓
En reconstrucción protésica	En reconstrucción autóloga
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor contractura capsular • Infección • Pliegues (por cobertura incompleta) • Migración o extrusión de prótesis 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis • Distorsión • Pérdida de volumen • Necrosis grasa

Intervienen dosis/duración de RT, intervalo reconstrucción-RT y método reconstructivo ¹³². La distorsión anatómica, ha disminuido con la planificación tridimensional y técnicas de irradiación como intensidad modulada. Los algoritmos tradicionales recomiendan evitar exponer la reconstrucción a la RT ¹³⁴ retrasándola hasta después de finalizar la RTPM. Otros algoritmos modernos, se han centrado en maximizar la reconstrucción a pesar de la RT, describiendo un amplio uso de los expansores temporales, proporcionando a las pacientes un montículo de mama y permitiendo la expansión completa de la piel antes de la radiación, lo que puede contribuir a reducir las tasas de dehiscencia de la herida. La limitación a este enfoque es la posibilidad de que la RT pueda interferir en la expansión y generar extrusión ¹³⁴, pero la cobertura total del expansor con tejido muscular o MDA, reduce estas fallas ¹³⁵.

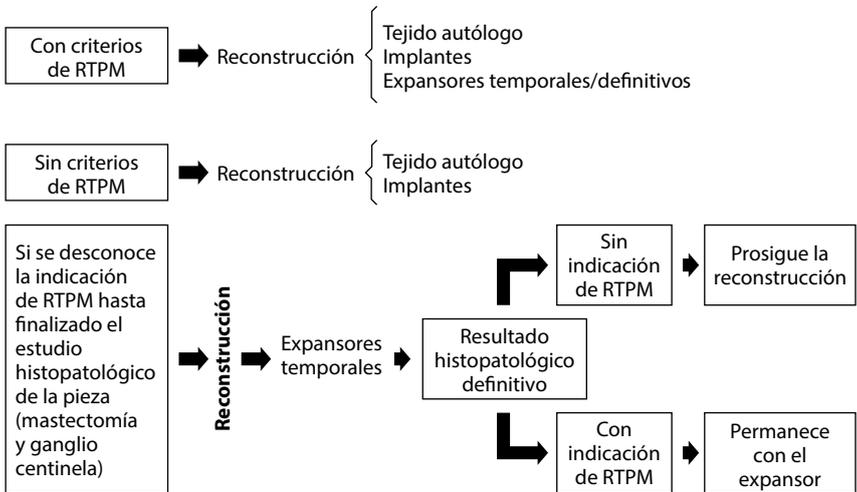
Procedimientos reconstructivos y RT

Comprenden:

- *Reconstrucción con implantes y RT*: La contractura capsular aumenta de 14% en pacientes no irradiadas a 34% en las que precisan RT, 28,8% en la estadística nacional ¹³⁶. Aun así, el 77% de pacientes irradiadas con implantes se muestran satisfechas, frente al 88% de las no irradiadas, ya que la tasa de complicaciones es aceptable, haciendo esta reconstrucción viable ¹³⁴.
- *Reconstrucción autóloga y RT*: Hay mejor tolerancia a la RT con respecto a la protésica: mayor satisfacción del paciente y menos complicaciones pero no exenta de ellas ^{137,138}. En microcirugía, la RT puede afectar a vasos receptores ¹³⁹. La reconstrucción inmediata-diferida ¹⁴⁰ permite que la RT se dirija al expansor con posterior sustitución por implante/tejido, mitigando las complicaciones ¹⁴¹ (Figura 3).

Figura 3

Manejo del paciente en reconstrucción inmediata con respecto a RT

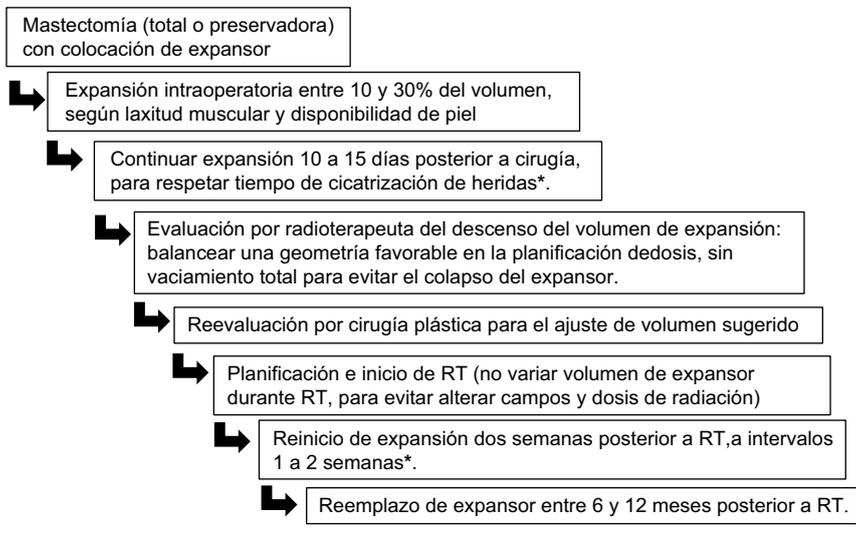


El manejo conveniente del volumen del expansor, proporciona mayor versatilidad para la administración de la RT. Esto deriva en un balance de los beneficios de la reconstrucción inmediata con menores riesgos de la radiación. Así mismo, el carácter temporal del expansor, permite en una segunda intervención, no sólo el reemplazo por implante definitivo, sino además afinar detalles de asimetría, proyección, defectos por daño actínico, entre otros, que mejoran el resultado estético.

El intervalo ≥ 6 meses post-RT para el reemplazo del expansor, generó menos fracasos reconstructivos que a intervalos menores (7,7% vs 22,4%)¹⁴². Estudios recientes evalúan intervalos menores (4 meses), pero está por definirse su seguridad. El ajuste de volumen respecto al tiempo y aplicación de RT es controversial¹⁴³. Hay resultados satisfactorios con la aplicación de RT con expansores inflados¹³⁷. Un experimento concluye que su deflación pre-RT aumenta los daños, posiblemente por mayor radiosensibilidad por aumento relativo en el flujo sanguíneo y oxigenación de tejidos¹⁴⁴. Otros sugieren evitar expansores de altura completa porque pueden interferir con la RT de las cuencas ganglionares de la clavícula¹⁴⁵. Para expansor que requiere deflación pre-RT \rightarrow desinflar entre 1/3 y 1/2 el volumen. Hasta tanto no exista mayor validez científica en esta conducta, los autores han desarrollado el siguiente algoritmo para la expansión-RT (Figura 4).

Figura 4

Algoritmo de manejo postoperatorio conjunto RT y expansión (Hollebecq y colaboradores)



*Los intervalos para la expansión dependen del estado de la piel de la mama o del colgajo. Ante dudas en las condiciones de la piel, diferir aún más. Llenar el máximo posible de la capacidad del expansor a intervalos de 1 a 2 semanas. Respetar un lapso libre de llenado de ± 2 semanas previo a RT, para que los cambios tisulares ocurridos por la expansión se estabilicen. Así, se evitan complicaciones por sinergia entre la tensión sobre la piel y los efectos de la RT.

Aspectos importantes en la reconstrucción mamaria con respecto a RT

La condición particular que se deriva de la aplicación de RT con respecto a la reconstrucción mamaria, confiere características importantes en las diferentes opciones reconstructivas:

- **Cirugía oncoplástica y RT:** La remodelación del volumen mamario obliga a corroborar la referencia intraoperatoria del lecho (del cirujano oncólogo) con marcas radioopacas que sirvan de guía para el momento de la administración de la dosis de refuerzo o boost.
- **Reconstrucción del CAP y RT:** Son susceptibles de reconstrucción del CAP tras RT:
 - Pacientes con desaparición de los signos de radiodermatitis aguda.
 - Sin evidencia de cambios importantes de radiotoxicidad tardía.
 - Con colgajos de mastectomía de grosor aceptable para evitar extrusión protésica.
- **Lipotransferencia y RT:** Es conveniente su inicio al desaparecer los trastornos actínicos agudos y antes de aparecer los crónicos. Aun tras su aparición,

la lipotransferencia ha mostrado beneficios. Considerar qué pacientes son susceptibles del procedimiento (ver apartado de lipotransferencia).

- *MDA y RT*: Reduce la contractura capsular y disminuye los daños actínicos, pero la evidencia es variable¹⁴⁶. Reportan más infección y seromas, pero si son tratadas adecuadamente, puede rescatarse la expansión. La MDA puede tardar en integrarse en pacientes expuestos a RT, que se atribuye a interferencia en la neovascularización y proliferación celular, pero una vez incorporada, juega un papel protector en la disminución de reintervenciones y explantaciones^{143,147}.

La reconstrucción mamaria experimenta cambios constantes en la búsqueda de los mejores resultados oncológicos y estéticos. La heterogeneidad de la enfermedad, la diversidad en los criterios estéticos y los diferentes diseños de estudio dificultan la estandarización de las técnicas reconstructivas, por lo tanto consideramos que las opciones reconstructivas deben ser individualizadas y analizadas en función de las características clínicas y personales de cada paciente, para ello es primordial la integración del cirujano reconstructivo en el contexto del manejo multidisciplinario del cáncer de la mama.

Referencias bibliográficas

1. Birnbaum L, Olsen J. Breast reconstruction following radical mastectomy using custom designed implants. *Plast Reconstr Surg.* 1978;61:355-63.
2. Bostwick J, Vasconez L, Jurkiewicz M. Breast reconstruction after a radical mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1978;67:822-24.
3. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:195-208.
4. Bostwick J, Scheffan M. The latissimus dorsi musculocutaneous flap: A one stage breast reconstruction. *Clin Plast Surg.* 1980;7(2):A-F.
5. Trabulsky PP, Anthony JP, Mathes SJ. Changing trends in postmastectomy breast reconstruction. A 13-year experience. *Plast Reconstr Surg.* 1994;93:1418-27.
6. Spear S, Spittler C. Breast reconstruction with implants and expanders. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:177-87.
7. Grotting JC, Urist MM, Madox WA. Conventional Tram flap vs. Free Tram flap for immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1989;83:828-841.
8. Carlson GW, Losken A, Moore B, Thornton J, Elliott M, Bolitho G. Results of immediate breast reconstruction after Skin-sparing mastectomy. *Ann Plast Surg.* 2001;46(3):222-28.
9. Audretsch W. Oncoplastic Surgery Perspective. *Plast Reconstr Surg.* 1998;11:71.
10. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesth Plast Surg.* 1995;19:421-25.
11. Acosta-Marin V, Acosta-Freites V, Contreras A, Ravelo R, Fuenmayor G, Marín C et al. Oncoplastic breast surgery: Initial experience at the Centro Clínico de Estereotaxia – CECLINES, Caracas-Venezuela. *Ecantermedicalscience* 2014, 8:470 DOI: 10.3332/ecancer.2014.470.
12. Audretsch W, Rezaei M, Kolotas C, Zamboglou N, Schnabel T, Bojar H. Tumor-specific immediate reconstruction in breast cancer patients. *Semin Plastic Surg.* 1998;11:71-99.
13. Macmillan D, McCulley S. Oncoplastic breast surgery: What, when and for whom?. *Curr Breast Cancer Rep* 2016;8:112-117.
14. Urban C, Anselmi KF, Kuroda F, Schwartz JC. Oncoplasty as the Standard of Care in Breast Cancer Surgery. *Eur Oncol Haematol* 2014;10(01):43-47.

15. Acosta-Marín V, Acosta-Freites V. Oncoplastia para el cirujano mastólogo. Conceptos básicos y revisión de las técnicas. Parte I. *Rev Ven Cir* 2011;64(3):106 – 112.
16. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1375-91.
17. Pukancsik D, Kelemen P, Újhelyi M, Kovács E, Udvarhelyi N, Mészáros N et al. Objective decision making between conventional and oncoplastic breast-conserving surgery or mastectomy: An aesthetic and functional prospective cohort study. *EJSO* 2017;43:303-310.
18. Veiga DF, Veiga-Filho J, Ribeiro LM, Archangelo I Jr, Balbino PF, Caetano L, et al. Quality-of-life and self-esteem outcomes after oncoplastic breast-conserving surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(3):811-17.
19. Clough KB, Ihrai T, Oden S, Kaufman G, Massey E, Nos C. Oncoplastic surgery for breast cancer based on tumour location and a quadrant-per-quadrant atlas. *Br J Surg* 2012;99(10):1389-95.
20. Acea B. Breast segments: A model for the prevention of deformities in conservative surgery for breast cancer. *Cir Esp* 2011;89(9):574-580.
21. Spear SL, Pelletiere CV, Wolfe AJ, Tsangaris TN, Pennanen MF. Experience with reduction mammoplasty combined with breast conservation therapy in the treatment of breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2002;111(3):1102– 109.
22. Rietjens M, Urban CA, Petit JY: Long term oncologic results of breast conservation treatment with oncoplastic surgery. *Breast* 2007;16(4):387–385.
23. Acea-Nebril B, Cereijo-Garea C, García-Novoa A, Varela-Lamas C, Builes-Ramírez S, Bouzón-Alejandro A, et al. The role of oncoplastic breast reduction in the conservative management of breast cancer: Complications, survival, and quality of life. *J Surg Oncol*. 2017 Jan 13. doi: 10.1002/jso.24550. [Epub ahead of print]
24. De Lorenzi F, Hubner N, Rotmenz N, Bagnardi V, Loschi P, Maisonneuve P, et al. Oncological results of oncoplastic breast-conserving surgery: Long term follow-up of a large series at a single institution: A Matched-cohort análisis. *EJSO* 2016;42:71-77.
25. Aljarrah A, Nos C, Nasr R, Clough KB, Bats AS, Lecuru F. Updated follow-up of patients treated with the oncoplastic “Crescent” technique for breast cancer. *Breast*. 2012;21(4):475-79.
26. Clough KB, Oden S, Ihrai T, Massey E, Nos C, Sarfati I. Level 2 oncoplastic surgery for lower inner quadrant breast cancers: the LIQ-V mammoplasty. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3847-54.
27. Massey EJ, Gouveia PF, Nos C, Poulet B, Sarfati I, Clough KB. A new level 1 oncoplastic technique for breast conserving surgery: rotation glandular flap.. *Breast*. 2013;22(2):186-89.
28. Clough KB, Nos C, Kaufman G, Sarfati I. Oncoplastic surgery: Classification and quadrant per quadrant atlas. *Eur J Cancer Supplements* 2010;8(3):44-45 ,E21.
29. Acea B, Builes S, García A, Varela C. Colgajos por rotación en la cirugía oncológica de la mama. Fundamentos anatómicos y técnicos para su planificación quirúrgica. *Cir Esp* 2016;94(7):372-378.
30. Gwynn BR, Williams CR. Use of the Limberg flap to close breast wounds after partial mastectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1985;67(5):245-46.
31. Kroll SS, Singletary SE. Repair of partial mastectomy defects. *Clin Plast Surg*. 1998;25(2):303-10.
32. Hamdi M, Van Landuyt K, Frene B, Roche N, Blondeel P, Monastery S. The versatility of the intercostal artery perforator (ICAP) flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:644-652.
33. McCulley S, Schaverien M, Tan Veronique, Macmillan D. Lateral thoracic artery perforator (LTAP) flap in partial breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68:686-691.
34. Schaverien M, Stutchfield B, Raine C, Michael Dixon M. Implant-Based augmentation mammoplasty following breast conservation surgery. *Ann Plast Surg* 2012;69:240-243.
35. Losken A, Pinell-White X, Hodges M, Egro F. Evaluating outcomes after correction of the breast conservation therapy deformity. *Ann Plast Surg* 2015;74:S209–S213.
36. Albornoz CR, Bach PB, Mehrara BJ, Disa JJ, Pusic AL, McCarthy CM et al. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: Increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131:15–23.
37. Spear SL, Majidian A. Immediate breast reconstruction in two stages using textured, integrated-valve tissue expanders and breast implants: A retrospective review of 171 consecutive breast reconstructions from 1989 to 1996. *Plast Reconstr Surg*. 1998;101:53–63.

38. Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: Part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:832–839.
39. Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: Part I. A prospective analysis of early complications. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:825–831.
40. Cordeiro PG, Jazayeri L. Two-Stage implant-based breast reconstruction. An evolution of the conceptual and technical approach over two-decade period. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:1-11.
41. Nahabedian MY. Mastectomy, nipple-areola preservation, and immediate implant reconstruction: are total and partial muscle coverage techniques aesthetically equivalent?. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(6):319e-320e.
42. Nahabedian MY. Prosthetic breast reconstruction with acellular dermal matrices: Achieving predictability and reproducibility. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4(5):e698.
43. Pusic AL, Cordeiro PG. An accelerated approach to tissue expansion for breast reconstruction: Experience with intraoperative and rapid postoperative expansion in 370 reconstructions. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111:1871–1875.
44. Antony AK, McCarthy CM, Cordeiro PG, Mehrara BJ, Pusic AL, Teo EH et al. Acellular human dermis implantation in 153 immediate two-stage tissue expander breast reconstructions: Determining the incidence and significant predictors of complications. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:1606–1614.
45. Nava MB, Pennati AE, Lozza L, Spano A, Zambetti M, Catanuto G. Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstructions. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:353–359.
46. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, VanZee K. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: Outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:877–881.
47. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, Hudis CA, Hu Q, Heerd A, et al. What is the optimum timing of post-mastectomy radiotherapy in two-stage prosthetic reconstruction: Radiation to the tissue expander or permanent implant? *Plast Reconstr Surg.* 2015;135:1509–1517.
48. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, Hu Q, Van Zee K. The impact of postmastectomy radiotherapy on two-stage implant breast reconstruction: An analysis of long-term surgical outcomes, aesthetic results, and satisfaction over 13 years. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:1-11.
49. Carlson GW. Skin sparing mastectomy: Anatomical technical considerations. *Ann Surg* 1996;62:151-155.
50. Rancati A, Gercovich G. Introduction to conservative mastectomies. *Gland Surg.* 2015;4:450-452.
51. Rinker B. A comparison of methods to assess mastectomy flap viability in skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: a prospective cohort study. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137:395-401.
52. Chang E , Ly D, Wey P .Comparison of aesthetic breast reconstruction after skin-sparing or conventional mastectomy in patients receiving preoperative radiation therapy . *Ann Plast Surg.* 2007;59:78-80.
53. Cao D, Tsangaris TN, Kouprima N, Wu LS, Balch CM, Vang R et al. The superficial margin of the skin-sparing mastectomy for breast carcinoma: factors predicting involvement and efficacy of additional margin sampling. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1330-40.
54. Hirokazu U, Yoshimura K , Asahi R, Sarukawa S, Sunaga A , Kamochi H et al. Vertical set sombrero-shaped abdominal flap for Asian breast reconstruction after skin-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2016;12:1123-28.
55. Paprottka F, Nils-Kristian D, Hebebrand D. Retrospective data analysis in breast cancer patients after skin-sparing or nipple sparing mastectomy prove efficiency and sustainability. *Plast Reconstr Surg.* 2017;5:1-2.
56. Martinovic M, Pillicane J, Blanchet N. Surgical delay of the nipple-areolar complex in high-risk nipple-sparing mastectomy reconstruction. *Plast Reconstr Sur Glob Open* 2016;4:760-763.

57. Chung A, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: where are we now?. *Surg Oncol* 2008;17:261-266.
58. Murthy V, Chamberlain RS. Defining a place for nipple sparing mastectomy in modern breast care. An evidence based review. *Breast J*. 2013;19(6):571-81.
59. Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: Can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002;9:165-68.
60. Vljacic Z, Zic R, Stanec S, Lambasa S, Petroveckí M, Stanec Z. Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion. *Ann Plastic Surg* 2005; 55:240-44.
61. Petit JY, Veronesi U, Rey P, Rotmensz N, Botteri E, Garusi C et al. Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:97-101.
62. Karian L, Therattil P, Wey P, Nini K. Delay techniques for nipple-sparing mastectomy: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70:236-242.
63. Mallon P, Feron JG, Couturaud B, Fitoussi A, Lemasurier P, Guihard T et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer. A comprehensive of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131:969-84.
64. Moyer HR, Ghanzi B, Gasgarth R, Carlson GW. Nipple-sparing mastectomy: technical aspects and aesthetic outcomes. *Ann Plast Surg*. 2012;68:446-450.
65. Jensen JA, Lin JH. Kaapoor N, Giuliano AE. Surgical delay of the nipple-areolar complex. A powerful technique to maximize nipple viability following nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:3171-76.
66. Kronowitz J. Current Status of Implant-based breast reconstruction in patients receiving post mastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130:513-522
67. Bostwick III, J. Reconstrucción con colgajo dorsal ancho. *Tratado de Mamoplastia*. San Louis. Missouri: Amolca. 2002. p.867-979.
68. Bostwick III, J. Reconstrucción con colgajo abdominal. *Tratado de Mamoplastia*. San Louis. Missouri. Amolca. 2002. p.981-1143.
69. Tsoi B, Ziolkowski N, Thoma A, Campbell K, O'Reilly D, Goeree R. Safety of tissue expander/implant versus autologous abdominal tissue breast reconstruction in post mastectomy breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133:234-49.
70. Wang F, Peeled AW, Chin R, Foible B, Alvarado M, Ewing C et al. The Impact of radiation therapy, lymph node dissection, and hormonal therapy on outcomes of tissue expander-implant exchange in prosthetic breast. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137:1-9.
71. Szloch J, Marczyk E, Kołodziej-Rzepa M, Komorowski A. Impact of different type of cancer treatment on the effectiveness of breast reconstruction. *Gland Surg*. 2016;5:444-49.
72. Watfa W, di Summa PG, Raffoul W. Bipolar Latissimus Dorsi transfer through a single incision: First Key-Step in Poland Syndrome chest deformity. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(8):e847.
73. Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979;13:423-427.
74. Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:216-224.
75. Mennie JC, Mohanna PN, O'Donoghue JM, Rainsbury R, Cromwell DA. Donor-site hernia repair in abdominal flap breast reconstruction: A population-based cohort study of 7929 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136:1-9.
76. Macadam SA, Zhong T, Weichman K, Papsdorf M, Lennox PA, Hazen A et al. Quality of life and patient-reported outcomes in breast cancer survivors: A multi-center comparison of four abdominally-based autologous reconstruction methods. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(Suppl):86-87.
77. Dulin WA, Avila RA, Verheyden CN, Grossman L. Evaluation of abdominal wall strength after TRAM flap surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113:1662-1665.
78. Bonde CT, Lund H, Fridberg M, Danneskiold-Samsøe B, Elberg JJ. Abdominal strength after breast reconstruction using a free abdominal flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60:519-523.
79. Futter CM, Webster MH, Hagen S, Mitchell SL. A retrospective comparison of abdominal

- muscle strength following breast reconstruction with a free TRAM or DIEP flap. *Br J Plast Surg*. 2000;53:578–583.
80. Knox ADC, Ho AL, Tashakkor Y, Tashakkor AY, Lennox PA, Van Laeken N et al. Comparison of outcomes following autologous breast reconstruction using the DIEP and pedicles TRAM flap: A 12 year clinical retrospective study and literature review. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138:16–28.
 81. Kaplan JL, Allen RJ. Cost-based comparison between perforator flaps and TRAM flaps for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:943–948.
 82. Kroll SS, Reece GP, Miller MJ, Robb GL, Langstein HN, Butler CE et al. Comparison of cost for DIEP and free TRAM flap breast reconstructions. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:1413–1416.
 83. Kroll SS, Sharma S, Koutz C, Langstein HN, Evans GRD, Robb GL et al. Postoperative morphine requirements of free TRAM and DIEP flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:338–41.
 84. Garvey PB, Buchel EW, Pockaj BA, Casey WJ 3rd, Gray RJ, Hernández JL, et al. DIEP and pedicles TRAM flaps: A comparison of outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:1711–19.
 85. Nahabedian MY, Momen B, Galdino G, Manson PN. Breast reconstruction with the free TRAM or DIEP flap: Patient selection, choice of flap, and outcome. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110:466–75.
 86. Arnez ZM, Pogorelec D, Planinsek F. Rational selection of flaps from the abdomen in breast reconstruction to reduce donor site morbidity. *Br J Plast Surg* 1999;52:351–54.
 87. Keys KA, Louie O, Said HK, Neligan PC, Mathes DW. Clinical utility of CT angiography in DIEP breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66:e61–e65.
 88. Lehmann C, Gumener R, Montandon D. Sensibility and cutaneous reinnervation after breast reconstruction with musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 1991;26:325–27.
 89. Liew S, Hunt J, Pennington D. Sensory recovery following free TRAM flap breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1996;49:210–13.
 90. Place MJ, Song T, Hardesty RA, Hendricks DL. Sensory reinnervation of autologous tissue TRAM flaps after breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1997;38:19–22.
 91. Slezak S, McGibbon B, Dellon AL. The sensation transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap: return of sensibility after TRAM breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1992;28:210–217.
 92. Shaw WW, Orringer JS, Ko CK, Ratto LL, Mersmann CA. The spontaneous return of sensibility in breasts reconstructed with autologous tissues. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:394–99.
 93. Hameed A, Akhtar S, Naqvi A, Pervaiz Z. Reconstruction of complex chest wall defects by using polypropylene mesh and a pedicle latissimus dorsi flap: a 6-year experience. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2008;61:628–35.
 94. Riedel K, Kremer T, Hoffmann H, Pfannschmidt J, Reimer P, Dienemann H et al. Plastic surgical reconstruction of extensive thoracic wall defects after oncologic resection. *Chirurg*. 2008;79:164–74.
 95. Cronin T, Cronin E. Transverse Thoracoepigastric Skin Flap En : Strauch B , Vasconez L, Hall-Findlay E, editors . *Grabbs Encyclopedia of flaps*. Philadelphia-NY: Lippincott-Raven; 1998.p.1266-1280.
 96. Hallock GG. Paraescapular Fasciocutaneous Flap for Release of Axillary Burn Contracture. Flap En: Strauch B, Vasconez L, Hall-Findlay E, editors. *Grabbs Encyclopedia of flaps*. Philadelphia-NY: Lippincott-Raven; 1998.p.138-1382.
 97. Behan F, Sizeland A, Porcedu S, Somia N, Wilson J. Keystone island flap: an alternative reconstructive option to free flaps in irradiated tissue . *ANZ J Surg*. 2006;76:407–413.
 98. Acosta-Marin V, Sarfati I, Benyahi D, Nos C, Clough KB. Lipofilling. Técnica complementaria para mejorar los resultados de la cirugía preservadora y reconstructiva de la mama. *Rev Venez Oncol* 2014;26(1):53-58.
 99. Illouz YG, Sterodimas A. Autologous fat transplantation to the breast: A personal technique with 25 years of experience. *Aesthetic Plast Surg*. 2009;33(5):706-15.
 100. Sarfati I, Ihrat T, Kaufman G, Nos C, Clough KB. Adipose-tissue grafting to the post-mastectomy irradiated chest wall: Preparing the ground for implant reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:1161-66.

101. Amar O, Bruant-Rodier C, Lehmann S, Bollecker V, Wilk A. Fat tissue transplant: Restoration of the mammary volume after conservative treatment of breast cancers, clinical and radiological considerations. *Ann Chir Plast Esthet.* 2008;53(2):169-177.
102. Spear S, Coles C, Leung B, Gitlin M, Parekh M, Macarios D. The safety, effectiveness and efficiency of autologous fat grafting in breast surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016. 4:e827.
103. Petit JY, Loshiriwat EB, Rietjens M, De Lorenzi F, Garusi C, Rossetto F et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2012;23:582-88.
104. Petit JY, Loshiriwat V, Clough KB, Sarfati I, Ikhrai T, Rietjens M et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: A multicenter study-Milan-Paris-Lyon. Experience of 646 lipofilling procedures. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(2):341-46.
105. Lohsiriwat V, Curigliano G, Rietjens M, Goldhirsch A, Petit JY. Autologous fat transplantation in patients with breast cancer: "Silencing" or "fueling" cancer recurrence?. *Breast.* 2011;20(4):351-57.
106. Petit JY, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Bertolini F, Curigliano G et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intra epithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Ann Oncol* 2013;24(6):1479-84.
107. Kronowitz S, Mandujano CC, Liu J, Kuerer H, Smith B, Garvey P et al. Lipofilling of the breast does not increase the risk of recurrence of breast cancer: A matched controlled study. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137:385-393.
108. Herrera F, Rodriguez L, Hollebecq A, Saboin J. Experiencia en reconstrucción del complejo areola-pezones en el Instituto Oncológico "Luis Razetti". *Cir Plast Reconstr Ven.* 2001;3(1):9-13.
109. Hartrampf CR Jr, Culbertson JH. A dermal-fat flap for nipple reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1984;73:982-86.
110. Hauben DJ, Adler N, Silfen R, Regev D. Breast areola-nipple proportion. *Ann Plast Surg.* 2003;50:510-13.
111. Weiss J, Herman O, Rosenberg L, Shafir L. The S Nipple-areola reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1989;83:904-907.
112. Eskenazi L. A one-stage nipple reconstruction with the "Modified Star" flap and immediate Tattoo: a review of 100 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92:671-74.
113. Rees TD. Reconstruction of the breast areola by intradermal tattooing and transfer. *Plast Reconstr Surg.* 1975;55:620-21.
114. Spear SL, Conwit R, Little JW 3rd. Intradermal tattoo as an adjunct to nipple-areola reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1989;83:907-11.
115. Garg G, Thami GP. Micropigmentation: tattooing for medical purposes. *Dermatol Surg* 2005;31:928-31.
116. Millard DR, Jr. Nipple and areola reconstruction by split-skin graft from the normal side. *Plast Reconstr Surg.* 1972;50:350-53.
117. Alfano C, Tenna S, Caggiati A, Campanella A. Nipple reconstruction by local flaps: a long-term comparative study between star and skate techniques. *Acta Chir Plast.* 2004;46:127-31.
118. Kroll SS, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Robb GL, Baldwin BJ et al. Comparison of nipple projection with the modified double-opposing and star flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1997;99:1602-605.
119. Brent B, Bostwick J. Nipple-areola reconstruction with auricular tissues. *Plast Reconstr Surg.* 1977;60:353-61.
120. Tanabe HY, Tai Y, Kiyokawa K, Yamauchi T. Nipple-areola reconstruction with a dermal-fat flap and rolled auricular cartilage. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:431-38.
121. Bernard RW, Beran SJ. Autologous fat graft in nipple reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:964-68.
122. Evans KK, Rasko Y, Lenert J, Olding M. The use of calcium hydroxyapatite for nipple projection after failed nipple-areola reconstruction: early results. *Ann Plast Surg.* 2005;55:25-29.
123. Hallock GG. Polyurethane nipple prosthesis. *Ann Plast Surg.* 1990;24:80-85.
124. Nahabedian MY. Secondary nipple reconstruction using local flaps and AlloDerm. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:2056-61.

125. Beahm E, Walton R. Revisao nas reconstrucoes mamarias autologas: principios e abordagem En : Neligan P, Lipa J, editores. Reconstrucao mamaria pos-Mastectomia – Cirurgia Plástica. Dilivros; 2007. P:181-211.
126. Parker P, Peterson S, Bedrosian I, Crosby M, Shane Y, Black D et al . Prospective study of surgical decision-making processes for contralateral prophylactic mastectomy in women with breast cancer. *Ann Surg*. 2016;263:168-83.
127. Rozen W, Ashton M. Radiotherapy and breast reconstruction: oncology, cosmesis and complications. *Gland Surgery* 2012;1(2):119-27.
128. Coles CE, Moody AM, Wilson CB, Burnet NG. Reduction of radiotherapy-induced late complications in early breast cancer: The role of intensity-modulated radiation therapy and partial breast irradiation. Part I—Normal tissue complications. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:16–24.
129. Tanos G, Prousskaia E, Chow W, Angelaki A, Cirwan C, Hamed H et al. Locally advanced breast cancer: Autologous versus implant-based reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 4:e622;
130. Albornoz C, Matros E, McCarthy C, Klassen A, Klassen A, Cano SJ et al. Implant breast reconstruction and radiation: A multicenter analysis of long-term health-related quality of life and satisfaction. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2159-64.
131. El-Sabawi B, Carey J, Hagopian T, Sbitany H, Patel K. Radiation and Breast Reconstruction: Algorithmic approach and evidence-based outcomes. *J Surg Oncol* 2015;113:906–12.
132. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast Reconstruction with postmastectomy radiation therapy: Current issues. *Plastic Reconstruct Surg* 2004;114:950-960.
133. Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plastic Reconstr Surg* 2001;108:78-82.
134. Ho AL, Bovill ES, Macadam SA, Tyldesley S, Giang J, Lennox PA. Postmastectomy radiation therapy after immediate two-stage tissue expander/implant breast reconstruction: A University of British Columbia perspective. *Plast Reconstr Surg* 2014;134:1e–10e.
135. Fowble B, Park C, Wang F, Peled A, Alvarado M, Ewing C et al. Rates of reconstruction failure in patients undergoing immediate reconstruction with tissue expanders and/or implants and post mastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:634–41.
136. Pasquale G, Lares H, González C, Verdes A, Mattar D, Hollebq A et al. Experiencia en reconstrucción mamaria posterior a la mastectomía en el Instituto de Oncología “Luis Razetti” 2000-2004. *Rev Venez Oncol*. 2006;18:98-102.
137. Peled AW, Foster RD, Esserman LJ, Park CC, Hwang ES, Fowble B. Increasing the time to expander-implant exchange after postmastectomy radiation therapy reduces expander-implant failure. *Plast Reconstr Surg* 2012;130:503–509.
138. Spear SL, Ducic I, Low M, Cuocco F. The effect of radiation on pedicle TRAM flap breast reconstruction: Outcomes and implications. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:84–95.
139. Fosnot J, Fischer JP, Smartt JM Jr, Low DW, Kovach SJ 3rd, Wu LC et al. Does previous chest wall irradiation increase vascular complications in free autologous breast reconstruction? *Plast Reconstr Surg*. 2011;127:496-504.
140. Patel KM, Albino F, Fan KL, Liao E, Nahabedian MY. Microvascular autologous breast reconstruction in the context of radiation therapy: Comparing two reconstructive algorithms. *Plast Reconstr Surg* 2013;132: 251–257.
141. Albino F, Patel K, Smith J, Nahabedian M. Delayed versus Delayed-Immediate Autologous Breast Reconstruction: A Blinded Evaluation of Aesthetic Outcomes. *Arch Plast Surg* 2014;41:264-270.
142. Fowble B, Park C, Wang F, Peled A, Alvarado M, Ewing C et al. Rates of reconstruction failure in patients undergoing immediate reconstruction with tissue expanders and/or implants and postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:634–641.
143. Acosta-Marin V, Acosta-Freites V, Fuenmayor G, Contreras A, Ravelo R, Uzcátegui L. Reconstrucción inmediata con expansores anatómicos: un abordaje factible para obtener buenos resultados. *Rev Ven Cir* 2015;68(2):49-54.

144. Celet Ozden B, Guven E, Aslay I, Kemikler G, Olgac V, Soluk Tekkesin M et al. Does partial expander deflation exacerbate the adverse effects of radiotherapy in two-stage breast reconstruction?. *World J Surg Oncol* 2012;10:44.
145. Clemens M, Kronowitz S. Current perspectives on radiation therapy in autologous and prosthetic breast reconstruction. *Gland Surgery* 2015;4(3):222-31.
146. Russell N, Scharpfenecker M, Hoving S and Woerdeman L. Consequences of Radiotherapy for Breast Reconstruction. The Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam The Netherlands. www.intechopen.com. ISBN 978-953-307-836-6 Hard cover, 242 pages Publisher InTech Published online 20, January, 2012 Published in print edition January, 2012.
147. Marré D, Gantz J, Villalón J, Roco H. Reconstrucción mamaria: Estado actual del tema. *Rev Chil Cir.* 2016;68:186-93.

14. Enfermedad metastásica

Dra. C. Zulay Pastrán Romero (Coordinadora), Dra. Ana Karina Ramírez,
Dr. Juan Hernández Rasquín, Dr. Nino Ferri N., Dra. Belkis López, Dra. Yamila Padrón Rincón,
Dra. Cristina García Sebastián

Resumen

El cáncer de mama metastásico es una condición incurable en la que el objetivo principal del tratamiento, es la preservación o la mejoría de la calidad de vida y en segundo lugar, prolongar la supervivencia. Para ello, se requiere del manejo multidisciplinario que permitirá la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. La confirmación histopatológica de la lesión primaria o de la metástasis debe realizarse de acuerdo a criterios específicos que permitan establecer las maniobras terapéuticas, la secuencia a utilizar y reconociendo, que la cirugía, la radioterapia y el manejo sistémico, desempeñan un papel fundamental en el control de la enfermedad.

Palabras claves: *Cáncer de mama metastásico, biopsia de metástasis, cirugía de metástasis, radioterapia paliativa, radioterapia de localizaciones especiales, terapia sistémica, hormonoterapia, quimioterapia, terapia anti HER2.*

Introducción

Desde el año 2009 en Venezuela, el cáncer de mama constituye la primera causa de neoplasia maligna en las mujeres. A pesar de no tener datos estadísticos en nuestro país que precisen la frecuencia de la enfermedad metastásica, se ha establecido que alrededor de un 5% de las pacientes, presentarán metástasis para el momento del diagnóstico y cerca del 30% de las pacientes diagnosticadas en estadio precoz, presentarán recurrencias a distancia. La prevalencia de la enfermedad metastásica es alta debido a que muchas pacientes viven con esta neoplasia durante varios años. Sin embargo, no hay datos precisos en la mayoría de los países que permitan establecer la prevalencia de la enfermedad metastásica, ya que no hay recolección de datos para evaluar las recaídas.

En este capítulo se establecerán las guías para el manejo de este grupo de pacientes, ofreciendo pautas para la indicación de la biopsia de la metástasis y la toma de decisión para modificación de la terapia sistémica de acuerdo al cambio del patrón fenotípico del tumor en la metástasis y la respuesta del paciente al tratamiento, según el siguiente orden:

- A. Biopsia de la metástasis
- B. Cirugía en el paciente metastásico
- C. Radioterapia en pacientes con cáncer metastásico de mama
 - c.1. Radioterapia en localizaciones específicas
- D. Terapia sistémica
 - d.1. Pacientes RH+ HER2 negativo
 - d.2. Pacientes triple negativo
 - d.3. Pacientes HER2 positivo

La radioterapia paliativa tiene como objetivo la obtención de una mejoría de síntomas con la menor toxicidad; de igual manera, el manejo del tumor primario y de las metástasis, va a depender de múltiples factores relacionados con la paciente, las características del tumor y la técnica utilizada. La conducta quirúrgica de estas pacientes puede variar, según sea el caso. Sin embargo, con la finalidad de mejorar los síntomas, prolongar la supervivencia y que la calidad de vida de cada una de ellas sea más aceptable, se sugiere que sean sometidas a tratamientos multidisciplinarios, donde la cirugía no sea la principal herramienta terapéutica. Para el manejo sistémico, se colocarán sólo las conclusiones y recomendaciones estratificadas de acuerdo al estado menstrual, a la condición del receptor hormonal (RH) y del HER2. La revisión detallada y las referencias correspondientes se describen en el capítulo 9.

A. BIOPSIA DE LA METÁSTASIS

Indicación y decisión terapéutica

Frente al escenario de una paciente con diagnóstico de tumor primario, la aparición de una nueva lesión plantea la necesidad de categorizarla adecuadamente para poder definir y ajustar una estrategia terapéutica¹⁻³. Resulta necesario discriminar si se trata de la metástasis del carcinoma mamario originalmente diagnosticado, de la metástasis de un nuevo tumor primario, de un nuevo tumor primario o de una lesión benigna. La historia natural de la enfermedad ayuda de alguna manera a orientar el caso: Por ejemplo, el carcinoma mamario HER2 positivo y el triple negativo tienen un mayor riesgo de recurrencia visceral a diferencia del carcinoma mamario hormonosenible³⁻⁵. Sin embargo, ante la posibilidad de tratarse de un tumor distinto al previamente diagnosticado o incluso de una lesión benigna, resulta indiscutible la necesidad de una nueva evaluación de esa lesión.

La biopsia de la metástasis ha demostrado influenciar el cambio de la terapia en un 14% a 17,5%^{6,7}. Alrededor del 9% de los casos, se trata de una lesión benigna para la cual una estrategia terapéutica adicional resulta innecesaria⁸.

Cambio del patrón fenotípico

Estudios retrospectivos y otros prospectivos han demostrado discordancias tanto de "ganancias" como "pérdidas" de expresión en el estatus de Receptores de Estrógenos (RE) (14,5 - 40%) y del HER2 (0 - 37,5%), tanto en la enfermedad de recurrencia local como en la sistémica y en células tumorales circulantes^{6,7,9-20}.

Las razones de estas discordancias aún no están realmente claras. Se han discutido explicaciones de índole técnico: por la clara falta de estandarización en las fases preanalítica y analítica del estudio de los RH y HER2²¹⁻²⁵, de muestreo y método de toma de muestra: Punción por aspiración con aguja fina (PAAF) versus biopsia por punción con aguja gruesa (BAG) versus escisión quirúrgica⁶ y explicaciones de índole biológico: en las que la experiencia acumulada pareciera demostrar que a pesar de los factores metodológicos, realmente existen cambios biológicos durante la evolución del tumor y las metástasis que se suman a la ya bien documentada heterogeneidad intratumoral del carcinoma mamario y donde pareciera tener un importante rol la selección clonal de las células tumorales que crecen y dan origen a las metástasis, sumándose a esto, la adquisición de cambios genéticos por inestabilidad genómica propia de la célula tumoral o como respuesta adaptativa y de supervivencia de la misma, al tratamiento^{12,26-28}.

¿Cuándo realizar la biopsia de la metástasis?

Debe realizarse cuando la aparición de una nueva lesión es sospechosa de metástasis, siempre y cuando la lesión sea fácilmente accesible, principalmente cuando se trata de hacer el diagnóstico de metástasis por primera vez, con la finalidad de obtener un diagnóstico histológico confirmatorio^{1,2,29}.

Se recomienda hacer la reevaluación de los RH y HER2 en la lesión metastásica, si es posible, al menos una vez en el contexto metastásico, especialmente en aquellos casos en los que el tumor primario no haya demostrado positividad a los RH y/o HER2^{1,2,30}. Consideraciones especiales deberán hacerse si se trata de una biopsia de metástasis ósea, dado que los procesos de descalcificación pueden comprometer la detección de los marcadores por inmunohistoquímica, por lo que es recomendable discutir previamente las opciones técnicas de este tipo de biopsia con el patólogo^{1,2,12}.

A pesar de no contarse actualmente con resultados suficientes y robustos en la literatura que indiquen que sea beneficioso en términos de supervivencia el cambio de la terapia cuando existen diferencias entre el tumor primario y la metástasis, las guías de consenso más recientes recomiendan: indicar la terapia

dirigida cuando algunos de los marcadores ha resultado positivo (RH y/o HER2) en, al menos, una de las biopsias, independientemente del momento del diagnóstico, tomando siempre en cuenta la evaluación de la respuesta a la terapia^{1,2}.

Dado que la PAAF ofrece limitaciones en el adecuado análisis de los biomarcadores, así como en la categorización y clasificación de la lesión⁶, se prefiere la BAG si es posible^{1,2}.

B. CIRUGÍA EN EL PACIENTE METASTÁSICO

El cáncer de mama en estadio IV representa aproximadamente el 5% de todos los cánceres diagnosticados en Estados Unidos y Europa³¹⁻³³. El 50% de estas pacientes podrían ser técnicamente extirpables de entrada³⁴, sin embargo, es importante resaltar que la cirugía de la enfermedad metastásica no es adecuada para la mayoría. Tradicionalmente, son abordadas con una aproximación sistémica (hormonas, quimioterapia, terapia biológica, etc.). Las metástasis en cáncer de mama son consideradas incurables, pero tratables con el objetivo principal de aliviar los síntomas, prolongar la duración y dar una mejor calidad de vida.

El tratamiento local tradicional generalmente estaba reservado para aquellas pacientes con enfermedad muy avanzada, sintomáticas (tumores ulcerados, sobre infectados) en los cuales se justificaba las mastectomías higiénicas o de "toilette". Sin embargo, hoy día con la medicina personalizada, la conformación de equipos multidisciplinarios y tratamientos con terapias blanco, estamos presenciando otra manera de abordar clínicamente a estas pacientes por la heterogeneidad biológica de las metástasis en el cáncer de mama. Por ello, se puede observar una mejora en la expectativa de vida global con el uso de terapia local aunado a las nuevas modalidades de estas estrategias.

El uso de la cirugía ha sido discutido por muchos años. Algunos autores han estado a favor de la remoción del tumor, aludiendo que mejora la supervivencia en unos grupos de pacientes³⁵⁻⁴¹.

En el 2002, Seema Khan presentó su publicación del mismo modo en que lo hicieron otros autores con estudios retrospectivos, donde evidenciaron que la resección del tumor primario no estaba asociada a una mejora del pronóstico de las pacientes^{31,33}.

Sin embargo, en otra publicación, Blanchard⁴² comparó 395 pacientes en estadio IV, de las cuales 242 (61,3%) fueron sometidas a tratamiento quirúrgico y 153 (38,7%) solo a manejo médico, encontrando una mediana de supervivencia de 27,1 meses en las operadas contra 16,8 meses en las no operadas ($p < 0,0001$), manejando los mismos criterios de inclusión en relación a edad,

raza, receptores hormonales, tamaño tumoral, compromiso óseo y visceral similar. Estas observaciones coinciden con autores como Bafford y Ruiterkamp^{43,44}.

No hay duda que la cirugía de rescate ha aumentado en los últimos años, así vemos el trabajo de Morrogh, donde fueron evaluadas 256 pacientes estadio IV, divididas en dos grupos, uno entre los años de 1990-1995 y otro entre 2000-2005. En el primero, la cirugía de control de síntomas fue realizada en el 41% de las pacientes y la cirugía de rescate en el 25%, en cambio en el segundo grupo, el control de síntomas fue ejecutado en 34% y la cirugía de rescate en 66%⁴⁵.

El avance de los fármacos está permitiendo una mejor respuesta, así vemos como es importante el estado de los márgenes a la hora de efectuar, en pacientes en estadio IV, un tratamiento quirúrgico³⁸, resultando en la falta de consistencia en las distintas publicaciones lo que redundó en la carencia de evidencia.

No obstante, se recomienda únicamente el tratamiento local en casos factibles selectos^{1,2}. Se encuentra en realización un estudio prospectivo aleatorizado ECOG 2018 el cual aclarará muchos de los beneficios que podría ofrecer esta terapia⁴⁶.

Hay que tener presente, que las variables que nos podrían ayudar a escoger nuestras pacientes potencialmente quirúrgicas, serían aquellas que padecen enfermedad oligometastásica con mínima comorbilidad, que puedan ser sometidas a tratamientos multidisciplinarios⁴⁷.

Cuando hablamos de enfermedades oligometastásicas, nos referimos a localizaciones en menos de dos órganos y de preferencia ósea, ya que su evolución tiende a ser más favorable que las metástasis viscerales.

Adicionalmente, la gran pregunta es ¿Cuándo es el momento ideal? y ¿Cuál es el tipo de cirugía? Se piensa que es idóneo iniciar el tratamiento sistémico antes de la cirugía para evitar retrasos de los mismos por probables complicaciones quirúrgicas^{46,48}. En términos de los procedimientos quirúrgicos, todos los estudios concuerdan en que lo más significativo es obtener márgenes quirúrgicos libres posterior a los mismos, bien sea con la necesidad de una mastectomía parcial oncológica o una mastectomía total^{38,48,49}. Sobre esta base, resecciones oncológicas amplias por nódulos metastásicos subcutáneos deberán garantizar la resección completa de los mismos con márgenes libres, lo que lleva implícito la necesidad del reporte de los márgenes en el informe anatómopatológico y la probable consulta peroperatoria para el manejo de dicha pieza quirúrgica, de acuerdo a la necesidad establecida por el criterio del cirujano.

Al revisar el manejo de la axila, no está bien definido por ninguno de los trabajos; sugieren que si presentan axilas clínicamente positivas, realizar una

dissección axilar terapéutica o si no, realizar procedimiento estándar de evaluación de la axila, como podría ser un ganglio centinela (ver capítulos 6 y 8).

C. RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER METASTÁSICO DE MAMA

Importancia de la Radioterapia

En las pacientes con enfermedad metastásica sintomática, la radioterapia al área afectada es una modalidad terapéutica efectiva que puede mejorar la calidad de vida de las pacientes; este tratamiento paliativo tiene como objetivo el alivio de los síntomas con la menor toxicidad. La dosis, técnica y esquema de tratamiento, dependen de la extensión y localización de la enfermedad metastásica, las condiciones del paciente, pronóstico y logística para su traslado al servicio de radioterapia. Se debe individualizar el tratamiento⁵⁰.

Manejo local del primario con radioterapia. Manejo de axila clínicamente negativa o ganglio centinela negativo

La radioterapia local en las pacientes con cáncer de mama metastásico al diagnóstico es paliativo, y en general a las pacientes asintomáticas localmente no se les ofrece tratamiento local; las excepciones son dadas caso por caso, basadas en la revisión y discusión por el equipo multidisciplinario, aunque éste sigue siendo un tema controversial^{51,52}.

El 40 a 60 % de las pacientes en estadio IV son tratadas localmente y esta conducta se basa en estudios retrospectivos donde se observa mejoría de la supervivencia, sumado al uso de nuevas terapias sistémicas^{53,54,55}.

El tratamiento local de las pacientes diagnosticadas *de novo* con cáncer de mama metastásico sigue siendo controversial. Los estudios prospectivos reportan resultados mixtos. Badwe y colaboradores⁵⁶, concluyen que en pacientes con enfermedad metastásica de presentación inicial, no hay evidencias de mejoría en la supervivencia con el tratamiento locoregional primario realizado a las pacientes que responden a terapia sistémica y recomiendan que esta alternativa no sea parte de la práctica rutinaria. Se observa mejor control local luego del tratamiento, pero poco control de la enfermedad metastásica a distancia⁵⁶. Estos hallazgos coinciden con los resultados de King, expuestos en ASCO 2016, donde 94 pacientes que respondieron a la primera línea de tratamiento fueron asignadas de manera aleatoria a manejo local o no del primario, sus datos iniciales no sugieren diferencia entre los dos grupos en su supervivencia⁵⁷. Resultados que contrastan con el trabajo de Soran, también presentado en el encuentro de ASCO 2016. En este estudio las pacientes eran asignadas al diagnóstico, a tratamiento local y luego tratamiento

sistémico o tratamiento sistémico de inicio. Se observó que en los primeros 36 meses no había diferencias entre ambos grupos, pero al prolongarse el seguimiento se observó una significativa mejoría de 9 meses en la mediana de supervivencia (46 vs 37 meses). La supervivencia a los 40 meses fue de 42% vs 25% solo con terapia sistémica. Adicionalmente se observaron los beneficios en supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico con RE(+)-HER2(+) metástasis ósea solitaria, y pacientes menores de 55 años. Estos trabajos evaluaron el tratamiento local principalmente quirúrgico o la combinación de mastectomía parcial más radioterapia⁵⁸.

Nyugen y colaboradores evaluaron el tratamiento local tanto quirúrgico como radiante y su combinación, tratamiento sistémico, las características del tumor, supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión local (SLPL). La SG evaluada con Kaplan Meier para las pacientes tratadas localmente fue de 21% y 14% para las que recibieron solo tratamiento sistémico, así como la SLPL fue mejor a los 5 años, 72% vs 46%, sin que hubiera mayores diferencias en el resultado según el tratamiento local: cirugía, radioterapia o su combinación⁵⁵.

Con estos trabajos podemos decir que el tema sigue siendo controversial, pero uno de los aportes más relevantes de los mismos es la identificación de una población que puede beneficiarse del tratamiento local agresivo como son las pacientes jóvenes (menores de 50 años), con buen estatus funcional, RE+, márgenes negativos, metástasis óseas con menos de 5 lesiones, lo cual debe tenerse en cuenta para la toma de decisiones en cada caso.

1.1. Radioterapia en localizaciones específicas

Como se ha mencionado, el tratamiento de las diferentes localizaciones y las técnicas a utilizar debe ser individualizado para cada paciente. El objetivo de estos tratamientos es el de aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

Metástasis Cerebrales

El tratamiento clásico de las metástasis cerebrales es radioterapia externa (RTE) a todo el encéfalo, con esquemas de 30Gy por 10 fracciones, 37,5Gy en 15 fracciones o 20Gy en 5 fracciones. Aunque es una excelente arma terapéutica y paliativa, tiene como desventaja las alteraciones neurocognitivas de las pacientes. Para las pacientes con Índice de Karnofsky (KPS) menor de 70, éste es el tratamiento recomendado⁵⁹⁻⁶². En las pacientes con pronóstico favorable, KPS mayor de 70, menores de 65 años, primario controlado y metástasis extracraniales ausentes o controladas, el tratamiento agresivo es recomendado.

La radiocirugía en dosis única o múltiple es una excelente técnica, con dosis máxima a la periferia de 24Gy, 18Gy o 15Gy según el volumen tumoral. La tendencia actual es el tratamiento con radiocirugía a las pacientes con buen pronóstico si la misma está disponible, con o sin radioterapia a todo el encéfalo⁶²⁻⁶⁴.

Infiltración leptomenígea

En estos casos, el tratamiento estándar es radioterapia paliativa dirigida a los sitios de enfermedad sintomática o voluminosa. 30 a 36 Gy con fracciones diarias de 3Gy^{59,65}.

Compresión medular

El diagnóstico y tratamiento precoz en la compresión medular es esencial para mantener la calidad de vida del paciente. Se debe realizar una resonancia magnética (RM) de columna para evaluar la extensión de la enfermedad y diseñar el campo de tratamiento. Las opciones usuales son descompresión quirúrgica más radioterapia o radioterapia sola. Debe investigarse si el paciente ha recibido irradiación previa y evitar la superposición de los campos de tratamiento. La dosis administrada será: 30 Gy en 10 fracciones, 30 Gy en 12 fracciones, 40 Gy en 20 fracciones⁵⁹.

Metástasis ósea

Cuando el dolor óseo está limitado a una o pocas lesiones, el tratamiento radiante es efectivo en el alivio parcial o total en la mayoría (60-85%) de los pacientes con metástasis óseas⁶⁵. Si las lesiones son extensas, el uso de radiofármacos puede ser una alternativa útil^{66,67}.

RTE dosis única o fraccionada: Es recomendada 8Gy en dosis única, con el mismo grado eficacia en la respuesta al dolor que los tratamientos fraccionados. Entre los fraccionamientos usados se cuentan: 30Gy en 10 fracciones, 24Gy en 6 fracciones, 20Gy en 5 fracciones⁶⁶.

El uso de radioterapia estereotáxica corporal en metástasis óseas vertebrales ha tenido excelente respuesta en el control del dolor y de la enfermedad local. Pero se ha visto relacionada con aumento del riesgo de compresión medular en dosis superiores a 20Gy^{66,68}.

El uso de radioisótopos como estroncio 89 (⁸⁹Sr) y Samario 153 (¹⁵³Sm), que se dirigen a áreas de actividad osteoblástica, administrados de manera sistémica y apropiados para pacientes con múltiples lesiones dolorosas. Como efecto secundario presentan la mielosupresión^{69,70}.

Metástasis pulmonares y hepáticas. Radioterapia Estereotáxica Corporal

El tratamiento con radioterapia ablativa estereotáxica se recomienda en aquellas pacientes con oligometástasis y enfermedad controlada. Debe realizarse TC de alta resolución con técnica 4D que toma en consideración el movimiento respiratorio para la planificación. La dosis y el fraccionamiento se deciden en base a la localización de la lesión y su tamaño^{71,72}.

Conclusiones

- La radioterapia es un tratamiento paliativo en el caso de las pacientes con estadio IV de mama.
- El tratamiento local de la enfermedad debe individualizarse.
- Metástasis cerebrales: Tratamiento con radioterapia a todo encéfalo 30 Gy en 10 fracciones tratamiento clásico. Considerar Radiocirugía en pacientes con buen pronóstico y enfermedad controlada.
- Infiltración meníngea: Tratamiento paliativo en la enfermedad sintomática o voluminosa, 30Gy en 10 fracciones.
- Compresión medular: Emergencia. Realizar RM, 30 Gy en 10 fracciones.
- Metástasis óseas: Dosis únicas de 8Gy o fraccionamiento de 30 Gy en 10 fracciones. Radioterapia estereotáxica corporal según el caso.
- Radiocirugía estereotáxica corporal para metástasis pulmonares y hepáticas. En pacientes con buen pronóstico, enfermedad controlada, oligometástasis.

D. TERAPIA SISTÉMICA

d.1.Paciente RH+ HER2 negativo

Primera línea (1L) de tratamiento endocrino:

- En mujeres premenopáusicas, se sugiere la supresión ovárica combinada con tamoxifen o con inhibidores de la aromatasa (IA) si previamente habían recibido terapia endocrina con tamoxifen. Algunos estudios sugieren que los agonistas de GnRH y la ooforectomía quirúrgica producen iguales beneficios. Los análogos GnHR deben ser administrados mensualmente y con mediciones periódicas de estradiol sérico.
- Los IA y el fulvestrant, en mujeres postmenopáusicas, aumentan la SLP en comparación con tamoxifen.
- Fulvestrant 500 mg pareciera ser más efectivo que anastrozol.
- Fulvestrant 500 mg combinado con anastrozol, podría ser una elección razonable en pacientes que no han recibido tamoxifen en adyuvancia.
- La combinación de palbociclib más letrozol demostró incrementar la SLP de manera significativa en comparación con letrozol sólo, a expensas de mayores eventos adversos por lo que debe considerarse como opción de 1L.
- La combinación de ribociclib más letrozol también podría considerarse como una opción en 1L de tratamiento para mujeres post menopáusicas, al incrementar de igual manera la SLP de las pacientes a expensas de más eventos adversos.

Segunda línea (2L) de terapia endocrina:

- Según la extensión de la enfermedad, síntomas y duración del beneficio clínico previo se decidirá cuál es la mejor terapia secuencial. Se debe ofrecer terapia hormonal secuencial a pacientes con enfermedad endocrina-sensible, excepto en el caso de progresión rápida con disfunción orgánica.
- Se recomienda la inhibición de la vía mTOR con everolimus más exemestano, en 2L después de la progresión a un IA no esteroideo particularmente en pacientes con progresión relativamente indolente y enfermedad sensible a la terapia endocrina, en especial si hay enfermedad ósea, con evaluación precisa de la tolerancia y el manejo de los efectos adversos.
- Fulvestrant 500 mg más palbociclib se asoció con una mejoría significativa en la SLP en comparación con fulvestrant más placebo. Esta combinación podría ser una opción en pacientes que han progresado a un IA (2L), sin exposición previa a los inhibidores de la quinasa 4/6, con o sin una línea de quimioterapia previa. En premenopáusicas se debe asociar goserelin.
- Pacientes no candidatas para recibir tratamiento con everolimus o palbociclib por sus efectos adversos, se podría proponer fulvestrant 500 mg o exemestano.

d.2. Paciente triple negativo

Estas pacientes son consideradas un subgrupo de peor pronóstico; no existe un tratamiento de quimioterapia específico con la excepción de pacientes con mutación del BCRA, quienes podrían beneficiarse de agentes de platino. Los esquemas de tratamiento recomendados, son los mismo que los indicados para las pacientes HER2 (-), el uso de antracilinas y taxanos solo o en combinación, es la recomendación de la primera línea de tratamiento para pacientes vírgenes, el retratamiento con antracilinas es válido si no hay contraindicación, así también el re-uso de un taxano puede ser una opción, si luego de neo/adyuvancia, existe un ILE mayor a 1 año.

Para la segunda línea, pacientes que ya han recibido antracilinas y taxanos se sugieren otras opciones como: capecitabina, vinorelbina, eribulina, gemcitabina, análogos del platino, taxanos y antraciclina liposomal. La incorporación de bevacizumab da beneficios en respuestas e intervalo libre de progresión, pero no en supervivencia global con mayor toxicidad. Se recomienda la incorporación de otras drogas en ensayos clínicos, así también promover la incorporación de estas pacientes en nuevos estudios para avanzar en el conocimiento y mejorar el tratamiento de futuras pacientes.

d.3. Paciente HER2 positivo

Todas las pacientes con cáncer de mama que tengan sobre expresión de HER 2, deben recibir terapia anti HER 2, a menos que existan contraindicaciones a su uso.

- Como 1L de tratamiento se recomienda utilizar un esquema de bloqueo dual con trastuzumab y pertuzumab, asociado a quimioterapia con docetaxel. Puede utilizarse paclitaxel en caso de contraindicación a docetaxel o en caso de no contar con esta droga. En caso de no contarse con taxanos, una opción menos eficaz sería la combinación con vinorelbina.
- En las situaciones en las que no se disponga de pertuzumab para 1L, se sugiere el uso de trastuzumab asociado a quimioterapia con un taxano.
- Todas las pacientes con cáncer de mama que tengan sobre expresión de HER2, deben continuar terapia anti HER 2 en caso de progresar, durante o posterior al tratamiento anti HER 2 en 1L.
- Se debe administrar T-DM1 a pacientes que han progresado a 1L con trastuzumab-taxano.
- La combinación lapatinib y trastuzumab o lapatinib y capecitabina pudieran ser opciones en pacientes que han fallado a 1L de tratamiento.
- Se ha demostrado la eficacia de T-DM1 y de lapatinib, en pacientes que han recibido varias líneas de tratamiento.
- Las pacientes postmenopáusicas RH y HER2 positivos, deben recibir un IA asociado a terapia anti HER2, siempre y cuando no esté indicada la quimioterapia con terapia anti HER2 en 1L de tratamiento, ya que esta modalidad ha demostrado un beneficio en la supervivencia global.
- Según los estudios EMILIA, TH3RESA y el estudio de combinación de trastuzumab más lapatinib, se sugiere mantener el tratamiento anti HER2 luego de la progresión. Pacientes en remisión completa durante algunos años, podrían suspender la terapia anti HER2 y reiniciarla en caso de recaída.

Referencias bibliográficas

1. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(1):16-33.
2. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast.* 2017;31:244-59.
3. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069-103.
4. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938-48.
5. Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5278-86.
6. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al; Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1771-85.

7. Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):587-92.
8. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA et al; Breast Recurrence in Tissues Study Group. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R92.
9. Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):708-14.
10. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1557-62.
11. Curigliano G, Bagnardi V, Viale G, Fumagalli L, Rotmensz N, Aurilio G et al. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? *Ann Oncol.* 2011;22(10):2227-33.
12. Guarneri V, Giovannelli S, Ficarra G, Bettelli S, Maiorana A, Piacentini F et al. Comparison of HER-2 and hormone receptor expression in primary breast cancers and asynchronous paired metastases: impact on patient management. *Oncologist.* 2008;13(8):838-44.
13. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2601-608.
14. Wu JM, Fackler MJ, Halushka MK, Molavi DW, Taylor ME, Teo WW et al. Heterogeneity of breast cancer metastases: comparison of therapeutic target expression and promoter methylation between primary tumors and their multifocal metastases. *Clin Cancer Res.* 2008;14(7):1938-46.
15. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2005;103(9):1763-69.
16. Lower EE, Glass E, Blau R, Harman S. HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113(2):301-306.
17. Masood S, Bui MM. Assessment of Her-2/neu overexpression in primary breast cancers and their metastatic lesions: an immunohistochemical study. *Ann Clin Lab Sci.* 2000;30(3):259-65.
18. Meng S, Tripathy D, Shete S, Ashfaq R, Haley B, Perkins S et al. HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(25):9393-98.
19. Wilking U, Karlsson E, Skoog L, Hatschek T, Lidbrink E, Elmberger G et al. HER2 status in a population-derived breast cancer cohort: discordances during tumor progression. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(2):553-61.
20. Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL et al. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J Clin Oncol.* 2012;30(6):593-99.
21. Botteri E, Disalvatore D, Curigliano G, Brollo J, Bagnardi V, Viale G et al. Biopsy of liver metastasis for women with breast cancer: impact on survival. *Breast.* 2012;21(3):284-88.
22. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;9(1):48-57.

23. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J et al; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(22):1656-64.
24. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
25. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH et al; American Society of Clinical Oncology.; College of American Pathologists.. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013.
26. McCullough AE, Dell'orto P, Reinholz MM, Gelber RD, Dueck AC, Russo L et al. Central pathology laboratory review of HER2 and ER in early breast cancer: an ALTO trial [BIG 2-06/NCCTG N063D (Alliance)] ring study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(3):485-92.
27. Weigelt B, Hu Z, He X, Livasy C, Carey LA, Ewend MG et al. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res.* 2005;65(20):9155-58.
28. Norberg T, Klaar S, Kärf G, Nordgren H, Holmberg L, Bergh J. Increased p53 mutation frequency during tumor progression--results from a breast cancer cohort. *Cancer Res.* 2001;61(22):8317-21.
29. Ding L, Ellis MJ, Li S, Larson DE, Chen K, Wallis JW et al. Genome remodeling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft. *Nature.* 2010;464(7291):999-1005.
30. Foukakis T, Åström G, Lindström L, Hatschek T, Bergh J. When to order a biopsy to characterize a metastatic relapse in breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(supplement 10): x349-x353
31. NCCN Guidelines Version 1. 2017, Invasive Breast Cancer, BINV-17. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Accessed march 2017
32. Ruiterkamp J, Ernst MF, de Munck L, van der Heiden-van der Loo M, Bastiaannet E, van de Poll-Franse LV et al. Improved survival of patients with primary distant metastatic breast cancer in the period of 1995-2008. A nationwide population-based study in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(2):495-503.
33. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
34. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/, 2003.
35. Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, Rapiti E, Vlastos G. Loco-regional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit? *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(3):537-45.
36. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110(5):973-79.
37. Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Roukema JA, Coebergh JW, van Gestel CM, Vreugdenhil G et al. Trends in the prognosis of patients with primary metastatic breast cancer diagnosed between 1975 and 2002. *Breast* 2007;16(4):344-51.

38. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer?. *Surgery*. 2002;132(4): 620–26.
39. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, Hunt KK, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(6):776–82.
40. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3345–51.
41. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988e2003 SEER data. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2187–94.
42. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg*. 2008;247(5):732-38.
43. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Smith BL, Lipsitz S et al. Breast Surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(1):7-12.
44. Ruitkamp J, Ernst MF, Van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumor is associate with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1146-51.
45. Morrogh M, Park A, Norton L, King TA. Changing Indications for surgery in patients with stage IV breast cancer: a current perspective. *Cancer* 2008;112(7):1445-54.
46. Criscitiello C, Giuliano M, Curigliano G, De Laurentiis M, Arpino G, Carlomagno N et al. Surgery of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer: To do or not to do?, *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(10):1288–92.
47. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(6):378–82.
48. Rao R, Feng L, Kuerer HM, Singletary SE, Bedrosian I, Hunt KK et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(6):1696–702.
49. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2743–49.
50. Urdaneta N, Vera A, Peschel R, Wilson L. Radioterapia Oncológica, enfoque multidisciplinario. Segunda ed. 2009. Sección IV. Capítulo 28. Cáncer de mama. p.668.
51. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer, version 2.2016. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
52. Sabel M, White J, The role of local therapies in metastatic breast cancer. 2017 UpToDate, Inc. Disponible en: www.uptodate.com/store.
53. Truong P. Local treatment of the primary tumor in patients presenting with stage IV breast cancer: a first, and what's up ahead. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2017;97(3):443- 46.
54. Harris E, Barry M, Kell M. Meta- Analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2828-34.
55. Nyugen D, Truong P, Alexander C, Walter C, Hayashi E, Christie J, Lesperance M. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis?. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;84(1):39-45.

56. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumor in metastatic breast cancer: an open label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1380-88.
57. King TA, Lyman J, Gonen M, Reyes S, Shelley Hwang ES, Rugo H et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *J Clin Oncol* 2016;34 (suppl abstr 1006).
58. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A et al: A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer. Turkish Study (Protocol MF07-01). *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl abstr 1005).
59. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Central Nervous System Cancers, version 2.2016. Disponible en: <http://www.nccn.org>.
60. Urdaneta N, Vera A, Peschel R, Wilson L. Radioterapia Oncológica, enfoque multidisciplinario. 2da Edición 2009. Sección XIV. Capítulo 55. Emergencias oncológicas, p.1343.
61. Laack N, Brown PD. Cognitive Sequelae of Brain Radiation in Adults. *Semin Oncol*. 2004;31: 702-13.
62. Gaspar L, Scott C, Rottman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognosis factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:745-751.
63. Linskey M, Andrews D, Asher A, Burri S, Kondziolka D, Robinson PD et al: The role of SRS in the management of patients with newly diagnosed brain metastases; a systematic review and evidence- based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96:45-68.
64. Yamamoto M, Kawabe T, Sati Y, Hoguchi Y, Nariai T, Barfod B, Kasuya H et al. A case- matched study of SRS for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 and 5 tumors. *J Neurosurg*. 2013; 118: 1258-68.
65. Demopoulos A, Brown P. Treatment of leptomeningeal metastases (carcinomatous meningitis). Uptodate last updated Aug 29 2016. www.uptodate.com/store.
66. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7(1):4-12.
67. Kirou-Mauro A, Hird A, Wong J, Sinclair E, Barnes E, Tsao M et al. Is response to radiotherapy in patients related to the severity of pretreatment pain?. *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys*. 2008;71(4):1208-12.
68. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S, Al-Omair A, Boehling N, Balagamwala EH et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3426-31.
69. Baczyk M, Milecki P, Martenka P, Sowinski J. Efficacy of Samarium 153 and Strontium 89 treatment for bone metastases in prostate cancer patients: monotherapy vs. treatment combined with external beam radiotherapy. Preliminary report. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2007;12(4): 211-16.
70. Finlay I, Mason M, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005;6:392-400.
71. Helou M, Thibault I, Poon I, Chiang A, Jain S, Soliman H et al. Stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary metastases: histology, dose and indication. *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys*. 2017;98:419-27.
72. Kollar I, Rengan R. Stereotactic body radiotherapy. *Semin Oncol*. 2014;41:776-89.

