



## Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario (Segunda de tres partes)

Colima, Col. 25 y 26 de enero, 2008

### RESUMEN

En la mujer, el cáncer de mama origina más de un millón de casos nuevos cada año, de los cuales aproximadamente la mitad ocurren en países industrializados; sin embargo, es en los países en vías de desarrollo, como el nuestro, donde la mayoría de las muertes se deben a esta causa. En la actualidad el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres mayores de 25 años. Las conclusiones de esta Tercera Revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama son una guía para oncólogos, mastólogos y la comunidad médica en general. En esta revisión participaron más de 50 médicos, con reconocimiento nacional, de todas las instituciones y especialidades relacionadas con esta enfermedad, con el propósito de que aportaran sus conocimientos.

**Palabras clave:** cáncer de mama, diagnóstico, tratamiento, guía clínica.

### ABSTRACT

In women, breast cancer causes over one million new cases each year, of which about half occur in industrialized countries, however, is in developing countries like ours, where most deaths due to this cause. Currently, the breast cancer is the leading cause of death from malignancy in women over 25 years. The conclusions of the Third Review of the National Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer are a guide for oncologists, mastologists and the medical community in general. This review involved more than 50 physicians with national recognition of all institutions and specialties related to this disease, in order to contribute their knowledge.

**Key words:** breast cancer, diagnosis, treatment, clinical guidelines.

### RÉSUMÉ

Chez les femmes, le cancer du sein provoque plus d'un million de nouveaux cas chaque année, dont environ la moitié surviennent dans les pays industrialisés, toutefois, c'est dans les pays en développement comme le nôtre, où la plupart dus à cette cause de décès. Actuellement, le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer chez les femmes de plus de 25 ans. Les conclusions du troisième examen du Consensus national sur le diagnostic et le traitement du cancer du sein est un guide pour les oncologues, mastologues et la communauté médicale en général. Cette révision a impliqué plus de 50 médecins à la reconnaissance nationale de tous les établissements et les spécialités connexes à cette maladie, afin de contribuer leurs connaissances.

**Mots-clés:** cancer du sein, le diagnostic, le traitement, les directives cliniques.

### RESUMO

Nas mulheres, o câncer de mama causa mais de um milhão de casos novos a cada ano, dos quais cerca de metade ocorre em países industrializados, no entanto, é nos países em desenvolvimento como o nosso, onde a maioria óbitos por esta causa. Atualmente, o câncer de mama é a principal causa de morte por neoplasia em mulheres com mais de 25 anos. As conclusões da terceira revisão do Consenso Nacional sobre Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama é um guia para oncologistas, mastólogos e a comunidade médica em geral. Esta revisão envolveu mais de 50 médicos com reconhecimento nacional de todas as instituições e especialidades relacionadas com esta doença, a fim de contribuir com seus conhecimentos.

**Palavras-chave:** câncer de mama, diagnóstico, tratamento, orientações clínicas.

T4a\* Con extensión a la pared torácica.

T4b Afección de la piel, incluida piel de naranja, ulceración de la piel o cutánides satélites en la misma mama.

T4c Con extensión a la piel y a la pared torácica (T4a y T4b).

T4d Carcinoma inflamatorio.

#### **N-Ganglios linfáticos regionales**

NX Los ganglios no pueden evaluarse (previamente escindidos).

NO Sin ganglios linfáticos regionales palpables.

N1 Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.

N2 Metástasis hacia los ganglios axilares homolaterales, fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral, en ausencia de metástasis axilares palpables.

N2a Metástasis en los ganglios axilares, fijos entre sí o a otras estructuras.

N2b Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna, sin evidencia clínica de metástasis axilares.

N3 Metástasis hacia los ganglios linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y ante ganglios axilares palpables o metástasis a los ganglios de la región supraclavicular homolateral, con o sin ganglios de la cadena mamaria interna afectada.

N3a Metástasis hacia los ganglios infraclaviculares homolaterales y axilares.

N3b Metástasis a los ganglios de la mama interna y axilares homolaterales.

N3c Metástasis a los ganglios supraclaviculares homolaterales.

#### **Clasificación patológica de los ganglios linfáticos regionales (pN)**

pNX No se estudiaron los ganglios regionales.

pNO Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Estas últimas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares, pero verificados por

hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.

pNO(i-) Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.

pNO(i+) Sin metástasis histopatológicas, pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores de 0.2 mm.

pNo(mol-) Sin metástasis histopatológicas y negativos al estudio de reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR).

pNO(mol+) Sin metástasis histopatológicas, pero positivo al estudio de RT-PCR.

La clasificación se realiza con base en la disección ganglionar axilar, con o sin linfadenectomía de ganglios centinelas. La clasificación se basa sólo en la disección de ganglios centinelas, sin disección completa de los ganglios axilares se designa con las siglas sn, por ejemplo: pNO(i+)(sn).

pN1 Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares o ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela, pero que no son clínicamente aparentes.

pN1mi Micrometástasis (de 0.2 a 2 mm)

pN1a Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares

pN1b Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela, pero que no son clínicamente aparentes.

pN1c Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y en ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela, pero que no son clínicamente aparentes (si se asocian más de tres ganglios axilares positivos, los ganglios de cadena mamaria interna corresponden a pN3b).

pN2 Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de la cadena mamaria interna, clínicamente aparentes en ausencia de metástasis hacia los ganglios axilares.

pn2a Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares, con al menos uno de ellos mayor de 0.2 mm de diámetro.

pN2b Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna, clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.

pN3 Metástasis en 10 o más ganglios axilares o infraclaviculares, o en ganglios de la cadena mamaria interna, con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres

\*La pared del tórax incluye las costillas, los músculos intercostales, el músculo serrato anterior, excepto el músculo pectoral.

ganglios positivos sin adenopatías clínicas en los ganglios y la cadena mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.

pN3a Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos, al menos metástasis mayor de 2 mm o, bien, hacia los ganglios infraclaviculares.

pN3b Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en la cadena mamaria interna, con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de la cadena mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela, pero que no son evidentes clínicamente.\*

pN3c Metástasis hacia los ganglios supraclaviculares homolaterales.

#### **M - Metástasis a distancia**

MX No evaluables

MO Sin metástasis a distancia

M1 Con metástasis a distancia

#### **Grupos de etapificación**

Estadio 0	TIS	N0	M0
Estadio I	T1*	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1 <sup>a</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

<sup>a</sup> Incluye T1mic.

\*Clínicamente evidente significa encontrado en el examen clínico o por métodos de imagen (excluida la linfoescintigrafía).

#### **Tratamiento interdisciplinario**

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

Los cirujanos, médicos, radioterapeutas y otros especialistas presentes en la reunión coincidieron en hacer hincapié en la importancia de la cooperación entre las diferentes disciplinas.

#### **CARCINOMA DUCTAL *in situ* (CDIS)**

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

Se conoce también con el nombre de carcinoma intraductal. Este tipo de carcinomas se sospechan, inicialmente, por un hallazgo mastográfico o por algún tumor palpable que puede medir hasta 10 cm. Además, la forma de manifestación puede asociarse con la enfermedad de Paget y en menor frecuencia con secreción por el pezón.

El diagnóstico histológico y la determinación de la extensión (tamaño) son indispensables para seleccionar el tratamiento adecuado, por lo que frecuentemente, sobre todo en lesiones pequeñas, se efectuará en dos tiempos. La radiografía de la pieza operatoria es un método útil para verificar la escisión completa de la lesión. Siempre deberá marcarse la pieza resecada para conocer con precisión cada borde (superior, inferior, interno, externo, superficial y profundo). El carcinoma intraductal suele crecer dentro de los ductos de manera discontinua, la extensión frecuentemente es mayor a la visualizada en la mastografía o calculada por la clínica.

Para seleccionar el tratamiento locoregional del carcinoma ductal *in situ* se recomienda el índice pronóstico de Van Nuys, modificado en 2003.<sup>1</sup> Éste incluye el análisis de cuatro variables: *a*) tamaño tumoral, *b*) margen tumoral, *c*) clasificación histopatológica, y *d*) edad de la paciente.

a) Tamaño tumoral:

1 a 15 mm

16 a 40 mm

más de 40 mm

Calificación 1

Calificación 2

Calificación 3

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

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

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

Calificación de 4, 5 y 6	Escisión local amplia
Calificación de 7, 8 y 9	Escisión local amplia y radioterapia
Calificación de 10, 11 y 12	Mastectomía total

Los márgenes menores a 10 mm son inadecuados y las pacientes deben reintervenirse para ampliar el margen. En caso de no lograr uno de 10 mm, se realizará mastectomía.

En los casos tratados con cirugía conservadora y que requieran radioterapia, se administra a la mama sólo a dosis de 50 Gy.<sup>2</sup> Las pacientes tratadas con cirugía conservadora y que no requieran radioterapia complementaria, deben ser informadas de los riesgos y las ventajas. No está indicada la radioterapia en las zonas ganglionares.

#### **Indicaciones para mastectomía total**

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

- Imposibilidad para radioterapia, en el caso que la requiera.

#### **Mapeo linfático en carcinoma *in situ***

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

#### **Tratamiento con tamoxifeno<sup>3</sup>**

La estrategia adicional de tratamiento sistémico con hormonoterapia en el carcinoma ductal *in situ* es motivo de controversia. Sin embargo, para los casos con receptores positivos es una opción razonable el tamoxifeno a dosis de 20 mg durante cinco años, porque reduce el índice de recurrencias locales después del tratamiento conservador y la aparición de un segundo tumor primario. Los estudios de tratamientos hormonales que utilizan inhibidores de aromatasa (anastrozol y letrozol) requieren mayor tiempo de seguimiento para evaluar sus ventajas.

#### **Seguimiento**

La evaluación de la glándula mamaria en pacientes con carcinoma ductal *in situ*, sometidas a cirugía conservadora, debe incluir mastografía posterior al tratamiento quirúrgico y previa al tratamiento con radioterapia para verificar la escisión completa de la lesión. En los casos que no requieran radioterapia posoperatoria, se realizará tan pronto se considere que el estudio es tolerado por la paciente. Posteriormente, se realizará una mastografía anualmente.

#### **CARCINOMA LOBULILLAR *in situ* (CLLS)**

Es una lesión poco frecuente y su diagnóstico histológico y diferencial con hiperplasia atípica requiere patólogos expertos. En general, no se asocia con masa palpable o cambios mastográficos específicos. Esta lesión se considera un marcador de riesgo y no un cáncer que evolucione

hacia la forma invasora de manera directa. Entre 10 y 15% de las pacientes manifiesta durante su vida un carcinoma invasor en cualquiera de las mamas, generalmente de tipo ductal infiltrante. El riesgo de aparición de cáncer de mama invasor es aproximadamente de 0.5% por año de seguimiento y cuando se asocia con carga genética de primer grado, aumenta 1% por año.

El tratamiento de elección es la escisión de la zona afectada, debe verificarse que no haya lesión clínica, radiológica o histológica residual o adicional. No está indicada la radioterapia o el tratamiento médico complementario.

Todas las pacientes con carcinoma lobulillar *in situ* deben incluirse en un programa de seguimiento y vigilancia estrechos, además de recibir asesoramiento en la prevención con tamoxifeno o mastectomía bilateral profiláctica.

### **Estudio y tratamiento de los estadios I y II**

(Excepto T3 N0 M0)

El estudio de estas pacientes debe incluir:

- Historia clínica completa dirigida. Debe insistirse en los antecedentes familiares de cáncer mamario, ovario y colon; factores de riesgo para cáncer mamario; interrogatorio cuidadoso de los síntomas que denotan metástasis viscerales u óseas. La exploración debe contener el tamaño, la localización y características del tumor, otros signos mamarios y presencia o ausencia de adenomegalias de regiones linfoportadoras. Deben mencionarse las condiciones de la mama contralateral.
- Estadificación del tumor por el sistema TNM y pTpNpM.
- Exámenes de laboratorio rutinarios.
- Radiografía de tórax posteroanterior.
- Mastografía bilateral en proyecciones cefalocaudal y lateral oblicua. En mujeres menores de 40 años de edad y en quienes tienen mamas muy densas, es útil o necesario efectuar el ultrasonido y resonancia magnética para evaluar la multicentricidad y bilateralidad.
- Se investigarán metástasis óseas y hepáticas; síntomas sugerentes de diseminación o alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático y química ósea.

Antes de efectuar el tratamiento oncológico debe establecerse el diagnóstico con estudio cito o histológico, el cual, eventualmente, puede obtenerse a través de un estudio transoperatorio.

La biopsia con agujas de corte (tipo tru-cut) permite realizar un estudio histológico más completo y con menores posibilidades de error. La biopsia por aspiración con aguja fina se complementa con la biopsia con aguja de corte o el estudio histológico transoperatorio antes de iniciar el tratamiento.

Deben evitarse las biopsias escisionales fragmentadas, formación de hematomas, canalización por contra-abertura e incisiones lejanas al sitio del tumor. Todo lo anterior complica el tratamiento subsecuente y disminuye la posibilidad de cirugía conservadora.

El tratamiento del cáncer mamario debe ser multidisciplinario, aun en etapas tempranas.

### **Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II**

(Excepto T3 N0 M0)

- a) Tratamiento conservador. Implica la resección tridimensional del tumor primario y tejido sano circundante, con márgenes libres de tumor y tratamiento de la región axilar correspondiente. Tiene como objetivo la resección amplia del tumor primario y la de preservar la estética de la mama.
- b) Tratamiento radical (mastectomía radical modificada).

Estas opciones deben proporcionarse y discutirse claramente con la paciente, con un lenguaje sencillo y objetivo.

#### **Tratamiento conservador**

Incluye intervención quirúrgica, radioterapia y, en la mayor parte de los casos, tratamiento complementario sistémico. El éxito de esta estrategia consiste en la selección óptima de pacientes y la participación multidisciplinaria del equipo tratante. Con este tipo de operación, además de la radioterapia posoperatoria, se ofrecen similares posibilidades de supervivencia y control locoregional que con la mastectomía radical, pero con la importante ventaja de preservar la mama.

#### **Indicaciones**

- Pacientes en estadios I y II con tumor primario menor o igual a 3 cm y que deseen conservar la mama, aceptando el tratamiento con radioterapia después de la cirugía.
- En casos muy seleccionados, las mujeres con tumores mayores de 3 cm, y aun los mayores de 5 cm (T3),

pueden iniciar su tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para disminuir el tamaño del primario y realizar una cirugía conservadora.

#### **Contraindicaciones absolutas**

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

#### **Contraindicaciones relativas**

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

#### **Condiciones para efectuar el tratamiento conservador**

1. Debe realizarlo un cirujano oncólogo con adiestramiento y experiencia en el tratamiento conservador del cáncer mamario.
2. Contar con un patólogo calificado, que conozca y utilice los marcadores histopronósticos.
3. Tener acceso al tratamiento con radioterapia.
4. Si la paciente es apta y acepta la quimioterapia neoadyuvante, con la finalidad de efectuar el tratamiento conservador, es útil delimitar el sitio y tamaño del tumor original, frecuentemente por medio de un tatuaje en la piel de la mama, porque la efectividad de la quimioterapia puede dificultar la localización de la neoplasia, sobre todo si la respuesta clínica es mayor o completa.
5. El cirujano tiene la obligación de obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor. La detección de células tumorales en el borde quirúrgico, o a menos de 10 mm, obliga a la reescisión o mastectomía.
6. La radioterapia no es sustituto de un tratamiento quirúrgico inadecuado.
7. Contar con el consentimiento informado, firmado por la paciente.

#### **Técnica quirúrgica**

Debe efectuarse la resección tridimensional del tumor con un margen periférico de al menos 1 cm. El marcaje de

los bordes quirúrgicos es indispensable para la adecuada valoración de los límites de resección. En forma obligada deberá efectuarse, concomitantemente, el tratamiento quirúrgico de la axila.

Para facilitar el trabajo del radioterapeuta se recomienda dejar grapas metálicas que delimiten el área de resección en la glándula mamaria, porque la sobredosis de radiaciones puede ser más precisa de esta manera.

#### **Tratamiento radical**

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

#### **Indicaciones para mastectomía radical modificada**

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

#### **Tratamiento quirúrgico de la axila**

1. En todo carcinoma invasor deberá efectuarse tratamiento quirúrgico de la axila.
2. El tratamiento de la axila, clínicamente negativa en tumores menores de 5 cm, permite utilizar la técnica de mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela. Si el ganglio centinela analizado en el estudio transoperatorio es negativo, no se proporcionará más tratamiento quirúrgico de la axila, hasta tener el reporte histopatológico definitivo. Si el ganglio centinela es positivo en el periodo transoperatorio, debe efectuarse la disección axilar.
3. La disección axilar debe incluir, rutinariamente, los niveles I y II; extenderse a nivel III sólo si existen metástasis macroscópicas evidentes. La técnica (Madden o Patey) será seleccionada por el cirujano.
4. Las pacientes con ganglios clínicamente positivos (N1) deben someterse a disección axilar durante

el tratamiento del primario. Cuando haya las condiciones apropiadas (radiólogo intervencionista y patólogo con experiencia) podrá efectuarse preoperatoriamente la biopsia por aspiración con aguja fina o biopsia con aguja de corte guiada por ultrasonido del ganglio y, si el material obtenido es adecuado para establecer el diagnóstico y negativo para metástasis, debe someterse a la paciente a mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela durante el tratamiento quirúrgico del tumor primario.

### ***Mapeo linfático y linfadenectomía de ganglio centinela***

La biopsia del ganglio centinela es actualmente el método preferido para etapificar los ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos,<sup>1-3</sup> siempre y cuando el equipo de trabajo (cirujano, patólogo y médico nuclear) tenga experiencia en este método<sup>4</sup> y la paciente sea apta para el procedimiento.

El mapeo linfático con linfadenectomía del ganglio centinela es un procedimiento inocuo y asequible, suficientemente maduro, pues ha soportado variaciones en la técnica y ha demostrado incrementar la seguridad de la etapificación al hacer un análisis patológico detallado.<sup>5</sup> Tiene menor morbilidad que la disección ganglionar de la axila y ofrece cifras comparables en cuanto a control local.<sup>6-8</sup>

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

A continuación se describen los pasos para efectuar el mapeo linfático y sus indicaciones:

1. El mapeo linfático y la linfadenectomía del ganglio centinela podrán efectuarse sólo cuando el diagnóstico de cáncer mamario se haya confirmado por biopsia previa.

2. La indicación para efectuar el mapeo linfático y la linfadenectomía del ganglio centinela es en todos los pacientes con cáncer de mama, que no tengan adenopatías axilares palpables y que sean:

- Tumores invasores menores de 5 cm.
- No está contraindicado en pacientes con tumores multicéntricos.
- En pacientes tratados con quimio u hormonoterapia neoadyuvante sólo debe efectuarse bajo estricto protocolo de investigación.

3. La evaluación transoperatoria del ganglio centinela se realiza citológicamente (por aposición o “impronta”) o en cortes congelados (el estudio definitivo se efectuará en cortes seriados). El empleo de inmunohistoquímica (citoqueratinas) en el ganglio centinela es deseable, pero no indispensable.

4. A todas las pacientes con estudio de ganglio centinela positivo, con macrometástasis (mayor de 2 mm), deberá efectuárseles disección de axila. En casos de ganglio centinela con micrometástasis (mayor o igual a 0.2 mm y menor a 2 mm) o células aisladas de cáncer, existe controversia sobre el tratamiento adecuado de la axila. Se sugiere individualizar cada caso, y considerar las terapias coadyuvantes. Se sugiere consultar los nomogramas de MSKCC y Stanford.\*

5. En las pacientes que no logre identificarse el ganglio centinela con el mapeo linfático, deberá efectuarse disección de axila.

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

7. Podrá efectuarse el mapeo linfático con colorante (azul patente), radioisótopo o ambos. La técnica combinada es ideal, pero no indispensable. El sitio de la inyección (periareolar o peritumoral) de los productos será elección del grupo de trabajo.<sup>9</sup> El colorante debe inyectarse 10 a 15 minutos antes del inicio de la operación. El colorante conlleva un riesgo de 1 a 2% de reacción anafiláctica; la premedicación con hidrocortisona (100 mg), difenhidramina (50 mg) o famotidina (20 mg) disminuye este riesgo.

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

9. Está contraindicada la biopsia de ganglio centinela por cualquier método en pacientes embarazadas con cáncer de mama.

10. No se recomienda esta técnica en las pacientes con cirugía previa en la mama o axila que modifique el drenaje linfático, o en quienes el tumor esté ubicado cerca de la axila.

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

## RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

La reconstrucción mamaria es parte del tratamiento integral de la paciente con cáncer mamario, sobre todo en nuestro medio, donde debido al retraso en el diagnóstico de la enfermedad se realizan bastantes tratamientos radicales mutilantes. La posibilidad de realizar este procedimiento debe ofrecerse a toda paciente que va a someterse a una mastectomía.

El objetivo de la reconstrucción es corregir la deformidad provocada por la mastectomía y formar una nueva mama con apariencia y sensación natural. La reconstrucción mamaria habitualmente se completa en dos o tres tiempos quirúrgicos, aunque en circunstancias especiales es factible realizarla en un solo tiempo.

La reconstrucción mamaria puede ser inmediata o diferida, y el cirujano oncólogo es quien debe decidir el momento de realización. La técnica de reconstrucción la determina el cirujano plástico reconstructor en conjunto con el cirujano oncólogo.

La reconstrucción inmediata es la que se realiza inmediatamente después de la mastectomía y tiene las siguientes ventajas:<sup>1,2</sup>

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

Las desventajas de la reconstrucción inmediata son:

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

Es importante considerar que la reconstrucción inmediata no afecta el curso natural de la enfermedad, no contraindica los tratamientos adyuvantes de quimio y radioterapia, y no impide la detección temprana de alguna posible recurrencia local.<sup>3</sup>

La reconstrucción mamaria tardía es el procedimiento que se efectúa varios días o meses posteriores a la mastectomía, generalmente después de tres a seis meses de terminar los tratamientos de quimio y radioterapia.<sup>4</sup> Este periodo da tiempo suficiente para que los colgajos cutáneos cicatricen en forma adecuada y permitan que la piel que recubre el tórax sea más móvil.

Las técnicas de reconstrucción mamaria se realizan con materiales aloplásticos, tejidos autólogos, o con la combinación de ambos. Actualmente, la tendencia es a favor de la reconstrucción mamaria inmediata, siempre y cuando la posibilidad de radioterapia sea escasa o nula. Si ésta se indica, la tendencia es a retrasar la reconstrucción hasta que los efectos nocivos sobre los tejidos hayan disminuido.

En pacientes con radioterapia pre o postreconstrucción, los materiales aloplásticos no son una buena opción, por el alto índice de complicaciones; por tanto, se recomienda la reconstrucción con tejidos autólogos.<sup>5</sup>

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

Para el oncólogo clínico es necesario contar con información completa para evaluar el mejor tratamiento individualizado de una paciente con cáncer mamario. Durante la reunión de consenso se hizo hincapié en la trascendencia de contar con reportes de patología expedidos por especialistas calificados, así como que los resultados de los estudios de receptores hormonales y HER-2/neu sean confiables.

Los datos más relevantes en los que se basa el oncólogo médico están contenidos en los siguientes puntos:

- Historia clínica completa y dirigida.
- Etapa clínica de la enfermedad.
- Reporte patológico completo.
- Etapa patológica.
- Determinación de receptores hormonales.
- Determinación del HER-2/neu.

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

El tratamiento médico del cáncer mamario se divide según el momento en que se prescribe de la siguiente manera:

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

### **Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables**

El objetivo del tratamiento adyuvante es incrementar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas y aumentar la supervivencia, sin detrimiento de la calidad de vida.

El tratamiento preventivo ha demostrado que prolonga el tiempo libre de recaída y la supervivencia de pacientes con ganglios positivos y negativos. Esta ventaja se prolonga y es cada vez mayor, aun quince años posteriores al tratamiento adyuvante.

El tratamiento sistémico adyuvante debe valorarse y administrarse por un oncólogo médico.

La terapia adyuvante está indicada en pacientes con metástasis hacia los ganglios axilares en la pieza quirúrgica y en quienes tienen ganglios negativos (pNO) y con alto riesgo de recaída.

*Pacientes con ganglios positivos.* Debido al alto riesgo de recaída, todas las pacientes deben recibir tratamiento sistémico adyuvante sin importar la cantidad de ganglios afectados.

*Pacientes con ganglios negativos.* A pesar del menor riesgo, 20 a 30% de estas pacientes tendrán recaída, principalmente quienes tienen factores de mal pronóstico. Por lo anterior, los consensos internacionales recomiendan el tratamiento adyuvante sistémico cuando haya, al menos, uno de los siguientes factores:

- Tumor mayor de 1 cm ( $> 3$  cm con histología favorable: mucinoso, tubular y medular)
- Receptores hormonales negativos.
- Tumor con alto grado histológico.
- Pacientes menores de 35 de años.
- Tumor que sobre-expresa el oncogén HER-2/neu.
- Tumor con invasión vascular o linfática.

### **Elección del tratamiento sistémico adyuvante**

El tratamiento sistémico debe iniciar tan pronto sea posible, de preferencia entre la segunda y cuarta semana

después del tratamiento quirúrgico. No se recomienda la prescripción simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambos están indicados, se iniciará con quimioterapia y al término de ésta, se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia en forma conjunta; esta última debe comenzar hasta haber terminado la primera.

Hoy en día el tratamiento adyuvante del cáncer mamario requiere, de manera indispensable, la determinación de los receptores hormonales y del encogen HER-2/neu.

Todas las pacientes con receptores positivos deben tratarse con hormonoterapia adyuvante, sin importar si recibirán quimioterapia o no. Debe hacerse el esfuerzo para determinar los receptores hormonales. En caso de que no sea posible, se considerará el estado de menopausia y el riesgo de recaída.

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

Si bien, cada paciente debe valorarse de manera individual por el oncólogo médico, se recomienda en general lo siguiente:

- Pacientes en las que se recomienda quimioterapia adyuvante como tratamiento único (pacientes menores de 70 años con receptores hormonales negativos).
- Pacientes en las que se recomienda hormonoterapia adyuvante como tratamiento único (mayores de 70 años con receptores hormonales positivos).
- Pacientes en las que se recomienda quimioterapia más hormonoterapia adyuvantes (menores de 70 años con receptores hormonales positivos).
- Las pacientes con sobre-expresión del oncogén HER-2/neu con inmunohistoquímica (++) o FISH (+), debe valorarse para recibir trastuzumab adyuvante.

### **Quimioterapia adyuvante**

Este tratamiento debe indicarse y vigilarse estrechamente por un oncólogo médico, en un área adecuada y auxiliado por una enfermera especializada. Se debe contar con los antieméticos necesarios para disminuir la toxicidad

digestiva, y los factores estimulantes de colonias para el caso de neutropenia.

Los esquemas de quimioterapia recomendados incluyen antraciclinas, siempre y cuando no haya contraindicación para las mismas, y se considera que los esquemas que las incluyen, como FAC (5 fluorouracilo, adriamicina y diclofosfamida) o FEC (5 fluororacilo, epirubicina y ciclofosfamida) continúan siendo de primera elección. Deben aplicarse seis ciclos con dosis y periodicidad óptimos. En el caso de los esquemas combinados o secuenciales, estudios recientes demuestran ventajas al con la adición de taxanos (docetaxel o paclitaxel), particularmente en pacientes con ganglios positivos, ya sea en conjunto con el antracíclico, como el esquema TAC (docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida), o de manera secuencial como adriamicina y ciclofosfamida por cuatro, seguido de docetaxel x 4 o paclitaxel x 12.

Cuatro estudios recientes han demostrado las ventajas de los taxanos en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y en dos de ellos en supervivencia global; por tanto, debe considerarse su prescripción en pacientes con ganglios linfáticos positivos, de acuerdo con la disponibilidad del medicamento. En caso de recetar esquemas que contengan docetaxel, deberá contarse con factores estimulantes de colonias debido al riesgo elevado de neutropenia.

#### **Hormonoterapia adyuvante**

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

#### **Pacientes premenopáusicas**

El tamoxifeno durante cinco años es el tratamiento de elección en pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos. La ablación ovárica, como tratamiento hormonal único, se acepta solamente en caso de contraindicación al tamoxifeno. No se recomiendan los inhibidores de aromatasa en mujeres premenopáusicas.

#### **Pacientes posmenopáusicas**

En los últimos años se han publicado importantes estudios que comparan el tamoxifeno con los inhibidores de aromatasa en adyuvancia, ya sea de manera directa o en diferentes secuencias. Los resultados publicados hasta la fecha demuestran claras ventajas a favor de los inhibidores de aromatasa en la supervivencia libre de enfermedad, pero aún sin impacto en la supervivencia global. Por lo anterior, el tamoxifeno durante cinco años puede conside-

rarse, todavía, el tratamiento hormonal estándar en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

Los inhibidores de aromatasa deben restringirse en mujeres con contraindicación para el tamoxifeno, intolerancia al mismo o que sufren complicaciones que contraindiquen continuar con este tratamiento. También están indicados en pacientes con receptores positivos y HER-2/neu positivo, grupo resistente al tamoxifeno.

Cuando el oncólogo considere la prescripción de inhibidores de aromatasa, éstos podrán recetarse desde el inicio por cinco años, o posterior a dos o tres años de tamoxifeno hasta completar cinco años de tratamiento, o prescribir la hormonoterapia adyuvante extendida por más de cinco años (cinco años con tamoxifeno más cinco de inhibidores de aromatasa).

En las que reciben inhibidores de aromatasa debe realizarse densitometría ósea basal para determinar su riesgo de fracturas, porque dichos medicamentos las aumentan discretamente. También, es importante que al programar un tratamiento hormonal adyuvante se garantice al paciente que tendrá acceso al mismo durante todo el tiempo propuesto.

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

#### **Terapias blanco en adyuvancia**

Las pacientes con sobre-expresión de HER-2/neu (++) por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* fluorescente (+) (20 y 30% de los carcinomas mamarios) es un subgrupo con mal pronóstico y mayor probabilidad de recaída. Sin embargo, información reciente señala que el trastuzumab durante un año en combinación con la quimioterapia ofrece ventajas en el contexto adyuvante, como lo demostraron cuatro estudios multicéntricos internacionales, logrando una disminución en el riesgo de recurrencia en 50%, y en el riesgo de muerte en 30%.

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

Se recomienda iniciar el tratamiento con trastuzumab tempranamente en conjunto con la quimioterapia, pues ha logrado mejores resultados, excepto en caso de recetar antraciclinas, porque su prescripción simultánea incrementa la cardiotoxicidad.<sup>12</sup> Debe iniciarse con un esquema que incluya antraciclinas, e iniciar trastuzumab al

finalizar éste o junto con el taxano, en el caso de esquemas secuenciales.

Las pacientes que reciban trastuzumab deben valorarse cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, especialmente quienes tienen antecedente personal de enfermedad cardiaca o de alto riesgo. Todas las pacientes que reciban este medicamento deberán vigilarse por ecocardiografía o MUGA cada tres meses, para detectar tempranamente la disminución de la función ventricular.

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

**Cuadro 1.** Vigilancia cardiológica y dosis del fármaco

<i>Baja absoluta en fracción de eyeción del ventrículo izquierdo</i>			
	< 10%	10-15%	> 15%
Fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FEVI) normal	Continua	Continua	Suspender*
1-5% por abajo del límite normal de la FEVI	Continua	Suspender*	Suspender*
> 5% por abajo del límite normal de la FEVI	Suspender*	Suspender*	Suspender*

\* Repetir FEVI en 4 semanas: si cumple los criterios para continuar, reiniciar. Si hay dos interrupciones consecutivas de un total de tres suspensiones, descontinuar Trastuzumab.

## TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON ESTADIOS OPERABLES

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

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

- a) Inicio temprano de terapia sistémica.
- b) Modelo *in vivo* para valorar la sensibilidad al tratamiento.

- c) Incrementa las posibilidades de cirugía conservadora.
- d) La obtención después de la terapia neoadyuvante de respuestas patológicas completas tienen valor pronóstico.
- e) Es un modelo excelente para realizar estudios clínicos y valorar estrategias de tratamientos novedosos y específicos.

Si bien el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante se basa en la prescripción de antraciclinas, existe evidencia científica reciente de que el agregar taxanos (Docetaxel o Paclitaxel), incrementando el número de cirugías conservadoras y el de respuestas patológicas completas, este último de considerado un factor pronóstico favorable. Los oncólogos médicos de cada institución deberán valorar de acuerdo al acceso a medicamentos el mejor tratamiento.

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

Hace poco se reportó que la administración de trastuzumab más quimioterapia, como tratamiento neoadyuvante en pacientes con tumores HER-2/neu positivo (tres cruces por IHQ o FISH +), parece incrementar las respuestas patológicas completas. Sin embargo, este hecho aún no se confirma.

También se ha publicado la estrategia de hormonoterapia neoadyuvante con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa. Se recomienda sólo en pacientes con receptores hormonales positivos y en quienes sea recomendable un tratamiento inicial sistémico, pero que la morbilidad de la quimioterapia no sea aceptable, por ejemplo, en pacientes de edad avanzada. En estos casos podrá iniciarse con hormonoterapia y en caso de una respuesta objetiva, se efectuará la mejor opción terapéutica según las condiciones de la paciente.

### Radioterapia adyuvante

#### **Radioterapia posoperatoria al tratamiento conservador**

La radioterapia es un complemento indispensable del tratamiento conservador, por lo que todas las pacientes deberán recibirla, ya que reduce la tasa de recurrencia local de 26 a 6%.<sup>1,2</sup>

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

El incremento será de 10 a 20 Gy en caso de componente intraductal extenso ( $> 25\%$ ) y los márgenes menores de 0.5 cm (no candidata a reescisión) o pacientes menores de 40 años de edad, ya sea con fotones, electrones o braquiterapia intersticial, lo que ha demostrado disminución significativa de la recurrencia y repercute favorablemente en la supervivencia libre de enfermedad y global. El método a utilizar se decide según la localización del tumor, de la disponibilidad y habilidad en el uso de: electrones, braquiterapia o fotones de acelerador lineal o cobalto con campos reducidos, técnicas modernas y avanzadas conformales con colimador multihojas o con intensidad modulada de radiación.<sup>3,4</sup>

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

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

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

Las pacientes mayores de 70 años sometidas a tratamiento conservador también deberán recibir radioterapia posoperatoria sin importar el tratamiento adyuvante sistémico que se les indique.<sup>8,9</sup>

#### **Indicaciones de radioterapia a cadenas ganglionares axilares**

**Axilares.** Se indica con invasión a ganglio centinela sin disección ganglionar posterior, cuando el cirujano afirme que no fue completa la disección o cirugía no oncológicamente satisfactoria.<sup>10,11</sup>

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

**Cadena mamaria interna.** Debe irradiarse en caso de ser palpable o positiva por centelleografía, o cuando el tumor primario ocupe el área retroareolar, o los cuadrantes internos y la pieza quirúrgica muestren uno o más ganglios axilares positivos, o que el tumor primario sea mayor de 2 cm en los cuadrantes internos o mayor a 5 cm en cualquier localización de la mama. Quedará incluida en los campos tangenciales si la dosimetría lo permite, si no, con un campo directo.

Se recomienda la combinación de fotones y electrones. En los casos con ganglio centinela negativo, no habrá indicación de radioterapia en cadena mamaria interna.<sup>12</sup>

**Supraclavicular.** Debe irradiarse en caso de que haya cuatro o más ganglios axilares positivos, o tumores mayores a 5 cm. Sin embargo, al igual que en la radioterapia a la axila, deberá de valorarse a partir de un ganglio positivo.<sup>13</sup>

#### **Radioterapia a la pared torácica posterior a la mastectomía**

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

La pared torácica se irradia cuando haya una o más de las siguientes alteraciones:

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

Para facilitar la valoración de la radioterapia posoperatoria, se recomienda la clasificación en categorías de riesgo. (Cuadros 2 y 3)

**Cuadro 2.** Clasificación en categorías de riesgo

Categoría de riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Riesgo (%)	< 10	10-20	> 20
Tamaño tumoral	T1-2	T1-2	T3-4
Número de ganglios axilares +	0	1-3	> 3
Grado	1-2	3	Cualquiera
Invasión vascular	-	+	-/+
Histología	Otra	Ductal lobulillar	Ductal lobulillar

**Cuadro 3.** Indicación de radioterapia posoperatoria según el riesgo

Categoría de riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Pared torácica	No	Sí?	Sí
Supraclavicular	No	Sí?	Sí
Mamaria interna	No	Sí?	Sí?
Axila	No	Sí?	Sí

?: evidencia limitada.