



## Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario (Tercera 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 debe 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, mastologos ea 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.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO LOCALMENTE AVANZADO

En esta etapa se encuentran los estadios IIb, IIIa, IIIb y IIIc, incluido el carcinoma inflamatorio. El diagnóstico histológico se realiza con biopsia por aguja de tru-cut y en caso de alguna muestra insuficiente, se realizará biopsia incisional, de manera que pueda realizarse la determinación de receptores hormonales, Her2/neu y otros factores pronósticos.

Se hará una valoración inicial que incluya telerradiografía de tórax, ultrasonido hepático y rastreo óseo para descartar metástasis a distancia, las cuales son frecuentes en estos estadios. El tratamiento debe ser multidisciplinario, incluido el personal de quimioterapia, cirugía, radioterapia y, eventualmente, hormonoterapia en caso de receptores hormonales positivos, y anticuerpos monoclonales en caso de Her2/neu positivo.

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

Al igual que en estadios operables, la quimioterapia neoadyuvante consiste en la prescripción de antraciclinas. Los taxanos, ya sea en esquema con antraciclinas o posterior a estas, han incrementado la respuesta objetiva y patológica completa, siendo este último un factor pronóstico favorable para recaída y supervivencia. La quimioterapia programada debe completarse como neoadyuvante con la finalidad de obtener el máximo beneficio clínico.

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

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

- a) Pacientes con respuesta clínica parcial o completa, se debe realizar mastectomía radical modificada. En casos seleccionados con respuesta satisfactoria a la quimioterapia de inducción, con reducción del tumor corroborado por clínica y por imagen, podrá

ofrecerse tratamiento conservador siguiendo los lineamientos del mismo.

- b) Después del tratamiento quirúrgico, según el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica, se valorará la mejor opción terapéutica adyuvante para el paciente (radioterapia, hormonoterapia o terapia biológica).
- c) En caso de enfermedad estable, si el tumor es resecable deberá efectuarse mastectomía radical. En caso contrario recibirá ciclo mamario completo de radioterapia y dependiendo de la respuesta podrá realizarse tratamiento quirúrgico o continuar tratamiento sistémico de segunda línea.

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

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

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

La hormonoterapia neoadyuvante con tamoxifeno o inhibidores de aromataasa en pacientes con enfermedad localmente avanzada, es una opción que se recomienda solamente en pacientes con receptores hormonales positivos, enfermedad de lento crecimiento y en quienes la morbilidad de la quimioterapia no sea aceptable, particularmente en las enfermas de edad avanzada. En estos casos se podrá iniciar con hormonoterapia y si se obtiene respuesta objetiva, se efectuará tratamiento local. Se valorará continuar con hormonoterapia o quimioterapia adyuvante, dependiendo del reporte de patología, de la respuesta previa, y de las condiciones de la paciente.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

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

- Paliación de los síntomas de la enfermedad.
- Mantener una buena calidad de vida y estado funcional.
- Prolongar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. El oncólogo médico deberá tomar en cuenta diferentes parámetros con el objeto de determinar el tratamiento más adecuado para una paciente en particular. Estos incluyen, principalmente, los siguientes:
  - Edad.
  - Estado funcional y enfermedades concomitantes.
  - Tipo de tratamiento adyuvante previo.
  - Intervalo libre de enfermedad.
  - Agresividad de la enfermedad
  - Sitio, número y volumen de las metástasis.
  - Tratamiento previo y respuesta al mismo.
  - Receptores hormonales y sobreexpresión del Her2/neu, entre otros.

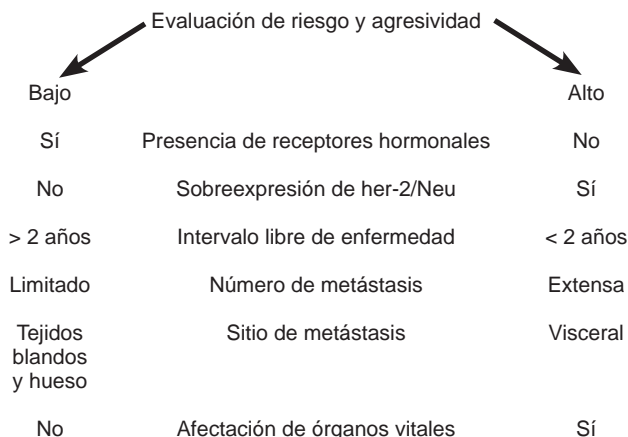
Todas las pacientes con enfermedad metastásica, de acuerdo con sus características, deberán recibir tratamiento sistémico.

Debido a la heterogeneidad del cáncer de mama metastásico éste se puede presentar con diferentes factores de mayor o menor riesgo o agresividad, los cuales deberán tomarse en cuenta por el oncólogo médico de manera de elegir el mejor tratamiento para cada caso en particular. (Figura 1)

### Tratamiento de acuerdo con el riesgo

Por lo general, las pacientes con factores de bajo riesgo suelen tener tumores hormono-sensibles y deberán tratarse inicialmente con hormonoterapia. Por el contrario, las de alto riesgo y agresividad deberán valorarse para tratamiento con quimioterapia y eventualmente terapias blanco.

- Características de las pacientes aptas para tratamiento inicial con hormonas.



**Figura 1.** Evaluación del riesgo y agresividad

- Con receptores hormonales positivos (condición obligada): RE + y/o RP+.
  - Supervivencia libre de enfermedad prolongada (dos años o más).
  - Metástasis en tejidos blandos o hueso.
  - Con enfermedad metastásica de lenta evolución.
- Características de las pacientes aptas para tratamiento inicial con quimioterapia
    - Her2/neu +++ (o FISH +).
    - Receptores hormonales negativos.
    - Tumores hormono-resistentes.
    - Intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses.
    - Metástasis viscerales.
    - Síntomas que requieran una rápida respuesta paliativa.

### Hormonoterapia en cáncer mamario metastásico

El tratamiento hormonal, cuando esté indicado, dependerá de la situación menstrual, pre o posmenopausia:\*

\* *Menopausia: interrupción permanente de los ciclos menstruales al cesar la función ovárica.*

*Criterios razonables de menopausia:*

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

### **Tratamiento hormonal en premenopáusicas**

- El tamoxifeno es el tratamiento de elección de primera línea cuando no ha habido tratamiento hormonal previo.
- Cuando exista una respuesta objetiva inicial al tamoxifeno o cuando haya habido terapia adyuvante previa con este fármaco, se indicará la ablación ovárica (quirúrgica o química) acompañada de inhibidores de aromatasas.

### **Tratamiento hormonal en posmenopáusicas**

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

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

Debe considerarse la posibilidad de la hormonoterapia más trastuzumab en pacientes con receptores hormonales positivos y Her 2 neu positivo.

Las pacientes de riesgo alto, pero con receptores positivos que hayan recibido quimioterapia hasta su máximo beneficio, deberán recibir tratamiento de mantenimiento con hormonas de acuerdo con el estatus menstrual y la disponibilidad de los fármacos.

### **Quimioterapia en cáncer mamario metastásico**

Estas pacientes se pueden dividir en dos grandes grupos: 1) Her2/neu negativo o desconocido. 2) Her2/neu positivo (por IHQ +++ o FISH positivo).

#### **Pacientes con Her2/neu negativo o desconocido**

La elección del esquema de primera línea depende del eventual tratamiento adyuvante prescrito antes; se sugiere el siguiente manejo (Cuadro 4) con base en publicaciones que han demostrado mayor supervivencia libre de progresión global y

mejoría en la calidad de vida, que son las metas fundamentales del tratamiento del cáncer de mama metastásico.

#### **Pacientes con Her2/neu positivo**

Este grupo de pacientes (20-30% del total) tiene la característica de pobre respuesta a algunos quimioterápicos y hormonales, y a una evolución más agresiva.

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

### **PACIENTE TRIPLE NEGATIVO (RECEPTORES ESTROGÉNICOS, PROGESTÁGENOS Y HER2/NEU NEGATIVOS)**

Este grupo de mujeres con cáncer de mama se relaciona con un pobre pronóstico, en donde la terapia antihormonal y los anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento epidérmico no son útiles por lo que la quimioterapia es la única opción de tratamiento. Esperamos que los nuevos blancos moleculares en estudio en este grupo de pacientes, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (bevacizumab) y otros, obtengan resultados positivos en los próximos años. Este grupo de pacientes es cada vez más frecuente en nuestro país, debido al envejecimiento de la población. Existe una percepción de que la enfermedad en esta edad es menos agresiva, ya que por lo general corresponde a tumores de lento crecimiento y con receptores positivos. Sin embargo, existe también un grupo importante de pacientes con receptores negativos, Her2/neu positivo o con resistencia a la hormonoterapia, a pesar de los receptores positivos.

#### **Bisfosfonatos**

En el caso de las metástasis óseas se recomiendan los bifosfonatos con o sin radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia, porque han demostrado reducir la hipercalcemia y los eventos esqueléticos y mejorar significativamente el dolor y la calidad de vida, meta fundamental del tratamiento paliativo, a pesar de no tener repercusión en la supervivencia.

**Cuadro 4.**

| <i>Tratamiento adyuvante previo</i> | <i>Ninguno o sin antraciclinas</i>            | <i>Con antraciclinas</i>                   | <i>Con antraciclinas más taxanos</i>       |
|-------------------------------------|---|--|--|
| 1ª línea                            | Basado en antraciclinas<br>FAC, FEC, AC, y EC | Taxanos +/-<br>Capecitabina o Gemcitabina  | Capecitabina<br>Vinorelbina<br>Gemcitabina |
| 2ª línea                            | Taxanos +/-<br>Capecitabina o Gemcitabina     | Capecitabina<br>Gemcitabina<br>Vinorelbina | Otros*                                     |

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

## **PAPEL DE LA CIRUGÍA Y LA RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA**

En algunas pacientes la cirugía de limpieza puede contribuir en forma muy importante a la paliación de estas enfermas. La resección de metástasis está indicada en casos muy seleccionados, como por ejemplo en lesiones únicas y sintomáticas y cuando exista enfermedad estacionaria por tiempo prolongado. Hay resultados recientes de estudios retrospectivos en los que la extirpación amplia del tumor, con márgenes libres, en etapas IV, disminuyó significativamente el riesgo de muerte a tres años.<sup>16-20</sup> Sin embargo, en tanto no contemos con resultados derivados de protocolos prospectivos, esta decisión deberá tomarse de común acuerdo entre el oncólogo médico y el quirúrgico, para que en su caso se elija el momento más oportuno de efectuar este procedimiento.

La radioterapia es un método paliativo muy efectivo, principalmente en metástasis óseas y cerebrales en donde se recomiendan esquemas hipofraccionados. Estos esquemas incluyen 30 Gy en 10 sesiones y 12 días o 20 Gy en 5 días y 5 sesiones. Debe considerarse también la radioterapia segmentaria de 8 Gy cuando haya experiencia con la técnica.

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

## **TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER MAMARIO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**

Este grupo de pacientes es cada vez más frecuente en nuestro país, debido al envejecimiento de la población. Existe

una percepción de que la enfermedad en esta edad es menos agresiva, ya que por lo general corresponde a tumores de lento crecimiento y con receptores positivos. Sin embargo, existe también un grupo importante de pacientes con receptores negativos, Her2/neu positivo o con resistencia a la hormonoterapia, a pesar de receptores positivos.

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

- Valorar cada caso de manera individual y cuidadosamente tomando en cuenta, las características de la enfermedad (estadio, localización, etc.), la edad, las enfermedades concomitantes y su expectativa de vida.
- En general, se recomienda en adyuvancia, neoadyuvancia y en enfermedad metastásica en pacientes con receptores positivos, hormonoterapia como tratamiento único (tamoxifen o inhibidores de aromatasas). En el caso de receptores negativos, contraindicación o resistencia a hormonoterapia se valorará la quimioterapia.
- En pacientes con Her2/neu +++ se valorará el posible beneficio del trastuzumab, tomando en cuenta su eventual cardiotoxicidad.

## **CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE**

El cáncer de mama en el hombre es poco frecuente. En Estados Unidos se diagnostican anualmente alrededor de 1,000 casos y en México entre 50 y 60 cada año, lo que representa en nuestro país 0.44% de los cánceres de mama, con proporción femenino:masculino de 228:1.<sup>1,2</sup>

Generalmente corresponden a carcinomas ductales y sólo se han reportado carcinomas lobulillares en presen-



cia de síndrome de Klinefelter.<sup>3</sup> La mayoría (80-90%) tiene receptores estrogénicos positivos, con porcentaje bajo (7%) de receptores a progesterona y mutación de Her 2 Neu (11 %). La mitad de los casos tiene receptores androgénicos.<sup>3</sup>

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

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

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

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

## CÁNCER DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

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

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

El embarazo no contribuye al surgimiento o a la evolución de la enfermedad y no modifica ni empeora el pronóstico.<sup>1,2</sup>

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

Es precisamente el retraso en el diagnóstico el que explica una incidencia mayor de etapas avanzadas y, por tanto, el retardo en el tratamiento afectando el pronóstico.<sup>3,4</sup>

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

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

A las pacientes embarazadas confirmadas para cáncer mamario, los estudios de extensión permitidos son telerradiografía de tórax con protección abdominal, ultrasonido hepático y de preferencia resonancia nuclear magnética sin medio de contraste. Aun cuando se pueden realizar estudios de radiología y medicina nuclear a baja dosis, de preferencia deben evitarse.<sup>7-9</sup>

El tratamiento depende de la etapa clínica y en general se siguen los mismos criterios terapéuticos que en las mujeres no gestantes pero teniendo en cuenta lo siguiente:<sup>9-12</sup>

- La opción quirúrgica de elección es la mastectomía radical modificada con disección axilar.
- La reconstrucción mamaria debe diferirse hasta terminado el embarazo.
- La cirugía conservadora puede relacionarse con pobres resultados estéticos debido a los cambios anatómicos de la mama en el embarazo.
- La cirugía conservadora completará la radioterapia, hasta después de la terminación del embarazo.
- No está indicada la biopsia del ganglio centinela.
- La quimioterapia debe administrarse a partir del segundo trimestre.
- El tratamiento sistémico no debe incluir agentes alquilantes, metotrexato, tamoxifeno ni taxanos.
- El monitoreo del embarazo debe realizarse en conjunto con el obstetra, de preferencia especializado en medicina materno fetal y por el oncólogo.
- La terminación temprana del embarazo no aumenta la supervivencia.
- La terminación del embarazo se debe proponer después de las 34 semanas y cuando se haya confirmado la madurez pulmonar.

El pronóstico de la enfermedad comprende los aspectos:

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

## FARMACOECONOMÍA

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

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

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

- 1) Si bien los nuevos regímenes parecen mejorar los resultados actuales, los medicamentos y esquemas habituales continúan siendo una excelente opción de tratamiento, principalmente cuando no se cuenta con presupuesto suficiente.
- 2) El oncólogo médico, en particular, y todo el equipo de especialistas y directivos, deberán valorar cuidadosamente la información científica que sustente el uso de nuevos regímenes o medicamentos, de manera de utilizarlos sólo en las indicaciones precisas donde su beneficio sea claro, planeando de esta manera la mejor utilización de los recursos con los que se cuenta.

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

## SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO

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

En el siguiente cuadro se describen las recomendaciones aceptadas internacionalmente para el seguimiento de estas pacientes. (Cuadro 5)

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

De acuerdo con la información actual, la utilización de terapia hormonal de reemplazo en pacientes con antece-

**Cuadro 5.** Recomendaciones para el seguimiento de pacientes

| <i>Procedimiento</i>   | <i>Frecuencia</i>  |
|--|--|
| Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia | Al término de su tratamiento radical   |
| Examen físico  | 1° y 2° año cada tres meses<br>Del 3° al 5° año cada seis meses<br>A partir del 5° año anual |
| Autoexploración mamaria  | Mensual  |
| Mamografía   |  |
| Antecedente de:  |  |
| Mastectomía radical  | Anual  |
| Manejo conservador   | Semestral el 1 y 2 año, posteriormente anual   |
| Marcadores tumorales   | Sin información suficiente para recomendarlos  |
| TAC de tórax, abdomen, centellografía ósea y enzimas hepáticas       | Sólo si hay síntomas   |
| Otros procedimientos de pesquisa (ovario, colon y endometrio)        | Anuales  |

dente de cáncer mamario no está indicada, por el aumento del riesgo en la aparición de un segundo primario y por la eventual recaída del tumor primario.

## GENÉTICA Y CÁNCER MAMARIO

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

Es indispensable que el oncólogo identifique a estas pacientes de alto riesgo para su envío al servicio de genética. En esta consulta se resumirá la información de la historia familiar en forma de árbol genealógico; una vez identificada a la familia en riesgo, se propondrá la realización del estudio molecular de BRCA 1 y 2 iniciando siempre con una paciente afectada (si está disponible). Es importante explicarle a los pacientes en qué consiste el estudio molecular, y los riesgos y beneficios que deberán estar contenidos en una carta de consentimiento informado. Las pruebas moleculares no predicen en qué órgano ni cuándo se desarrollará el cáncer. Este estudio no es un tamizaje que se pueda ofrecer a la población general porque su costo es muy elevado. El estudio molecular debe abarcar la totalidad de los genes, ya que en población mexicana no se conocen mutaciones representativas. Las pacientes deben cumplir con ciertas características que se enumeran en el siguiente cuadro para recibirlo:

- Pacientes con cáncer de mama antes de los 40 años.
- Antecedentes heredofamiliares del mismo tipo de neoplasia o neoplasia relacionada en dos o más familiares de primer o segundo grado.
- Neoplasia multifocal o bilateral.
- Dos o más tumores primarios en la misma paciente.
- Cáncer de mama a edad temprana y cáncer de ovario en la misma rama familiar.
- Cáncer de próstata a edad temprana (antes de los 45 años) e historia familiar de cáncer de mama.

- Cáncer de mama en varones.
- Pertenecer a grupos de alto riesgo, como judíos Ashkenazi.

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

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

Como opciones preventivas en pacientes con mutaciones, existen tres principalmente: quimioprevención con tamoxifeno, mastectomía bilateral y ooforectomía profiláctica. Estos procedimientos deben considerarse sólo en un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionadas por un equipo multidisciplinario y basado en el riesgo objetivo de padecer cáncer mamario, así como el deseo personal de la paciente posterior a una información detallada y asesoramiento genético.<sup>8,9</sup>

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

En las últimas dos décadas hemos presenciado grandes avances en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama: el tratamiento quirúrgico evolucionó de ser mutilante a uno conservador, incluyendo además el importante avance del mapeo linfático y la biopsia de ganglio centinela. La radioterapia evolucionó de la bomba de cobalto a una radioterapia



conformada, lo cual da la oportunidad a nuestros pacientes de recibir un tratamiento más efectivo y con un perfil de seguridad superior. La patología también ha cambiado rápidamente de morfología a una patología molecular y la radiología es más precisa y dinámica, gracias a los avances en mamografía digital, resonancia magnética y PET.

En el área de oncología médica la década pasada nos permitió ver el desarrollo de nuevos agentes de quimioterapia muy importantes, incluidos los taxanos y las epotilonas, y la modernización de los inhibidores de las pirimidinas (capecitabina y gemcitabina). En los últimos años aparecieron cinco nuevos agentes hormonales: goserelina, anastrozol, letrozol, exemestano y fulvestrano que junto con el tamoxifeno son el pilar del manejo en pacientes con receptores positivos y que han mejorado en forma significativa los resultados logrados.

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

Los avances en biología tumoral han permitido la disección del genoma humano con la ambición de identificar los genes responsables de cada enfermedad. Esta información se encuentra en aproximadamente 25,000 genes, 300,000 polimorfismos mononucleotídicos (SNP) y en millón y medio de proteínas, estudiándose la manera de identificar las firmas que están asociadas con ciertos tipos o estadios de cáncer, así como al pronóstico y a la posibilidad de respuesta al tratamiento propuesto. La identificación de estos biomarcadores genéticos o proteínicos en los pacientes con cáncer podría conducir a la prevención y al diagnóstico precoz de la enfermedad y a la selección de tratamientos más efectivos para un paciente en particular. En cáncer de mama, mediante agrupaciones de firmas genéticas, es posible agrupar genes de acuerdo con su activación o no activación. Este ordenamiento permite describir cuatro o cinco fenotipos y clasificarlos en diferentes subgrupos que

usando distintos tratamientos para cada uno, han sentado las bases de la “medicina personalizada”. Esta selección de tratamientos basados en la firma o sello genético ya se comercializa (Mammaprint y Oncotype-DX) y si bien la información es todavía limitada, ha permitido elegir y optimizar el uso de fármacos para aumentar los beneficios de estos y reducir sus efectos secundarios.

La identificación de moléculas que cumplen una función en el crecimiento y la progresión de las células malignas o en su respuesta al tratamiento, es sólo el primer paso en el proceso de desarrollar aplicaciones terapéuticas relevantes. El camino que conduce del laboratorio a la clínica es muchas veces largo y complicado, pero este gran desafío seguramente significará un incremento en la curación de la enfermedad y en el mejoramiento de la calidad de vida de las pacientes con esta enfermedad.

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

## PARTICIPANTES EN LA TERCERA REVISIÓN DEL CONSENSO

### Coordinadores

**Dr. Jesús Cárdenas Sánchez**, Oncólogo Médico. Centro Estatal de Cancerología. Colima, Col. **Dr. Francisco Sandoval Guerrero†**, Cirujano Oncólogo. Hospital General de México, O.D. México, DF.

### Participantes

**Dra. Sara Alatríste Martínez**, Oncóloga Radioterapeuta. Hospital Miguel Hidalgo. Aguascalientes, Ags. **Dra. Isabel Alvarado Cabre-ro**, Patóloga. Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS. Mexico, DF. **Dr. Sinuhe Barroso Bravo**, Cirujano Oncólogo. Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS. México, DF. **Dr. Juan Enrique Bargallo Rocha**, Cirujano Oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología, SSA. México, DF. **Dra. Leticia Bornstein Quevedo**, Patóloga. InmunoQ S.C. México, DF. **Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**, Oncólogo Médico. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Mexico, DF. **Dra. Patricia Cortes Esteban**, Oncólogo Médico. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Mexico, DF. **Dr. Jaime G. de la Garza Salazar**, Oncólogo Médico. Instituto Nacional de Cancerología, SSA. México, DF. **Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís**, Oncólogo Médico. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Mexico, DF. **Dr. Armando Fernández Orozco**, Oncólogo Radioterapeuta. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE. México, DF. **Dr. José Luis Haddad Tame**, Cirujano Plástico Reconstructor. Hospital General de México, O.D. México, DF. **Dra. Raquel Gerson Cwilich**, Oncólogo Médico. Hospital ABC. Mexico, DF. **Dr. Juan Francisco González Guerrero**,

Oncólogo Radioterapeuta. Centro Universitario Contra el Cáncer. Monterrey, N.L. **Dr. Allan Hernández Chávez**, Oncólogo Radioterapeuta. Centro Médico de Occidente, IMSS. Guadalajara Jal. **Dra. Mercedes Hernández González**, Patóloga. Hospital General de México, O.D. Mexico, DF. **Dr. Fernando U. Lara Medina**, Oncólogo Médico. Instituto Nacional de Cancerología, SSA. Mexico, DF. **Dra. María del Carmen Lara Tamburrino**, Radióloga. C. T. Scanner. Mexico, DF. **Dr. Jesús Miguel Lázaro León**, Oncólogo Médico. Hospital General de México, O.D. México, DF. **Dr. Eucaño León Rodríguez**, Oncólogo Médico. Instituto Nacional de la Nutrición, SSA. México, DF. **Dr. Víctor Manuel Lira Puerto**, Oncólogo Médico. Hospital ABC. México, DF. **Dra. Lorena Lio Mondragón**, Oncólogo Radioterapeuta. Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS. México, DF. **Dr. Pomponio José Lujan Castilla**, Oncólogo Radioterapeuta. Hospital General de México, O.D. Mexico, DF. **Dr. Eduardo Maafs Molina**, Cirujano Oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología, SSA. Mexico, DF. **Dr. Héctor Raúl Maldonado Hernández**, Cirujano Oncólogo. Instituto Jalisciense de Cancerología. Guadalajara, Jal. **Dr. Fernando Mainero Ratchelous**, Cirujano Oncólogo. Hospital de Gineco Obstetricia Núm. 4, IMSS. Mexico, DF. **Dra. Georgina Martínez Montariez**, Epidemióloga. Dirección de Cáncer en la Mujer, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva SSA. Mexico, DF. **Dr. Heriberto Medina Franco**, Cirujano Oncólogo. Instituto Nacional de la Nutrición, SSA. Mexico, DF. **Dr. Alejandro Mohar Betancourt**, Epidemiólogo y Patólogo. Instituto Nacional de Cancerología, SSA. Mexico, DF. **Dr. Gilberto Morgan Villela**, Oncólogo Médico. Centro Médico de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal. **Dr. Guillermo Olivares Beltrán**, Oncólogo Médico. Centro Médico La Raza, IMSS. Mexico, DF. **Dra. Martha Orozco Quiyono**, Genetista. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, DF. **Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez**, Patólogo. Instituto Nacional de Cancerología, SSA. Mexico, DF. **Dra. Adela Poitevin Cachón**, Oncóloga Radioterapeuta. Instituto Nacional de Cancerología, SSA. Mexico, DF. **Dr. Carlos D. Robles Vidal**, Cirujano Oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología, SSA. Mexico, DF. **Dr. Sergio Rodríguez Cuevas**, Cirujano Oncólogo. Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM. Mexico, DF. **Dr. Jorge Jesús Rodríguez Peral**, Oncólogo Radioterapeuta. SOMERA. Ciudad Obregón, Sonora. **Dr. Efraín Salas González**, Oncólogo Médico. Centro Médico de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal. **Dra. Julia Angelina Saenz Frías**, Oncólogo Radioterapeuta. IMSS. Monterrey, N.L. **Dr. Francisco Salazar Macias**, Cirujano Oncólogo. Instituto Jalisciense de Cancerología, SSA. Guadalajara, Jal. **Dr. Carlos Sánchez Basurto**, Cirujano Oncólogo. Asociación Mexicana de Mastología. Mexico, DF. **Dr. José Sánchez Gálvez**, Cirujano Oncólogo. Centro Estatal de Atención Oncológica, SSA. Morelia, Mich. **Dr. Erik Santamaría Linares**, Cirujano Plástico Reconstructor. Hospital Gea González, SSA. Mexico, DF. **Dr. Héctor Santiago Payan**, Patólogo. Hospital Santa Fe. Mexico, DF. **Dr. Juan Alejandro Silva**, Oncólogo Médico. Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS. Mexico, DF. **Dra. Laura Torrecillas Torres**, Oncólogo Médico. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. México, DF. **Dr. Santos Regino Uscanga Sánchez**, Gineco-Oncólogo. Asociación Mexicana de Mastología. Mexico, DF. **Dr. Vicente Valero**, Oncólogo Médico. Hospital M. D. Anderson. Houston, Tx. USA. **Dr. Arturo Vega Saldaña**, Gineco-Obstetra. Subdirección de Cáncer Mamario, SSA. Mexico, DF. **Dra. Silvia Vidal Millán**, Genetista. Instituto Nacional de Cancerología, SSA. Mexico, DF. **Dra. Yolanda Villaseñor Navarro**, Radióloga. Instituto Nacional de Cancerología, SSA. México, DF.

## REFERENCIAS

### DE LA INTRODUCCIÓN

1. Primer Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 1995;41(3):136-145.
2. Primera Revisión del Consenso Nacional Sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Revista Ginecol Obstet Mex 2002;70:349-358.
3. Segunda revisión del Consenso Nacional sobre el diagnóstico y Tratamiento del cáncer Mamario. Rev Gamo 2006;5(Supl. 2).
4. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA-2-2002 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México, Secretaria de Salud 2003;pp:6-7.
5. Primera reunión sobre tratamiento médico del cáncer Mamario. Rev Gamo 2007;6(Supl. 1).

### DE EPIDEMIOLOGÍA

1. Organización Mundial de la Salud  
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>>. <[http://www.emro.who.int/lncd/publications/breast\\_cancers\\_creening.pdf](http://www.emro.who.int/lncd/publications/breast_cancers_creening.pdf)>.
2. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, Dirección de Cáncer en la Mujer, Secretaría de Salud.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en el año 2003. Secretaria de Salud.

### DE QUIMIOPREVENCIÓN

1. Kinsinger LS, Harris R. Woolf SH, et al. Chemoprevention of breast cancer: a summary of the evidence for the U.S. Ann Intern Med 2002;137:59-67.
2. Vogel VG, Costantino JP, et al.; for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA 2006;295:2727-2741.

### DE IMAGEN

1. Norma Oficial Mexicana NOM- 229-SSA1-2002 y NOM-041-SSA2-2002.
2. ACR, Mammography, Quality Control Manual, Va. American Collage of Radiology, 1999.
3. Destouet JM, Bassett LW, Yaffe MJ, et al. The ACR's Mammography Accreditation program: ten years experience since MQSA. J Am Coll Radiol 2005;2(7):585-594.
4. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al.; Digital mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. N Engl J Med 2005;353(17):1773-1783.
5. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. JAMA 2005;293:1245-1256.
6. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer Screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. CA Cancer J Clin 2008;58(3):161-179.
7. Geller BM, Barlow WE, Ballard-Barbash R, et al. Use of the American College of Radiology BI-RADS to report on the mammographic evaluation of women with signs and symptoms of breast disease. Radiology. 2002;222(2):536-542.

8. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 1999;211(3):845-850.
9. American College of Radiology. ACR BI-RADS: mammography. 4<sup>th</sup> ed. In: ACR BI-RADS Breast imaging Reporting and Data System: breast imaging atlas. Reston, Va. American College of Radiology, 2003.
10. Mendelson EB. Breast US: Performance, Anatomy, Pitfalls, and BIRADS. Categorical Course in Diagnostic Radiology. Breast Imaging. In: Syllabus. RSNA 2005;pp:107-113.
11. Schulz-Wendtland R, Hermann KP, Wacker T, Bautz W. Current situation and future perspectives of digital mammography. *Radiologe* 2008;48(4):324-334.
12. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. *Radiology* 2007;244:356-378.
13. Saslow D, Boetes C, Burke W, 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(2):75-89.
14. Newstead GM. Clinical Role of Breast MR Imaging. Categorical Course in Diagnostic Radiology. Advances in Breast Imaging. In: Syllabus. RSNA. 2004;pp:279-289.
15. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007;27(Suppl. 1):S215-229.
16. Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(5):1191-1199.
17. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *JAMA* 1999;281(17):1638-1641.
18. Sebag P, Tourasse C, Rouyer N, et al. Value of vacuum assisted biopsies under sonography guidance: results from a multicentric study of 650 lesions. *J Radiol* 2006;87(1):29-34.
19. Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, et al. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2005;33(2):47-52.
20. Golub RM, Bennett CL, Stinson T, et al. Cost minimization study of image-guided core biopsy versus surgical excisional biopsy for women with abnormal mammograms. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2430-2437.
21. Logan-Young W, Dawson AE, Wilbur DC, et al. The cost-effectiveness of fine-needle aspiration cytology and 14-gauge core needle biopsy compared with open surgical biopsy in the diagnosis of breast carcinoma. *Cancer* 1998;82(10):1867-1873.
5. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;15:3817-3827.
6. Siamon D, Clark G, Wongs, et al. Human breast cancer, correlation of relapse and survival with amplification of the Her 2 Neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.
7. Silverstein, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77(11):2267-2274.
8. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma In situ. *Cancer* 1997;80:1798-1802.
9. Silverstein MJ, Groshen S. The influence of margin width on local control of ductal carcinomas in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-1461.
10. Badve S, A'Hren RP. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast using five histological classification: a comparative study with long follow-up. *Hum Pathol* 1998;29:915-923.
11. Wonk JH, Kopald KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990;125:1298-1301.
12. Greene PC, Page DL, Flemming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6<sup>th</sup> edition. New York: Springer-Verlag, 2002.
13. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymphnodes. *Lancet* 1997;349:1984-1987.
14. Wolff AC, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(1):118-145.
15. Brown R. Quality management in immunohistochemistry. In: Quality management in anatomic pathology: promoting patient safety through systems improvement and error reduction. F.P. Nakhleh RE, editor. Northfield: The College of American Pathologists, 2005;pp:93-110.
16. Greene PC, Page DL, Flemming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual, 6<sup>th</sup> edition. New York: Springer-Verlag, 2002.

#### DE PATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

1. Connolly JL. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Pathology Case Reviews* 1998;3(5):241.
2. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-978.
3. Le Doussal V, Tubiana HM, Friedman S. et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson. An improved score modification based on a multivariable analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914-1921.
4. Goldstein. Murphy T. Intraductal carcinoma associated with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two le-

#### DE CÁNCER IN SITU

1. Índice pronóstico de la Universidad del Sur de California/Van Nuys. *Am J Surg* 2003;186:337-343.
2. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102.
3. Allred D, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of Tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl. 1):S36 [A30].

#### DE CIRUGÍA

1. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
2. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-340.

3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
4. Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2004;11:211S-215S.
5. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553.
6. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection; a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240:462-468.
7. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
8. Krag DN. Protocol B-32: A randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients. <http://www.nsabp.pitt.edu/B-32.htm> 2003; available from: <<http://www.nsabp.pitt.edu/B-32.htm>>.
9. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006.
5. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant Docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.
6. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3686-3696.
7. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671.
8. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-983.
9. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
10. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
11. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820.
12. Chien KR. Herceptin and the heart-A molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006;354:789-790.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
14. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5973-5982.
15. Goss PE, Ingle IN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802.
16. Coombes R, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-1092.
17. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57.
18. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A and The ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-62.
19. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-3816.

#### DE CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA

1. Stevens LA, McGrath MH, Druss RG, et al. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:619.
2. Webster DJT, Mansel RE, Hughes LE. Immediate reconstruction of the breast after mastectomy: is it safe? *Cancer* 1984;53:1416.
3. Johnson CH, van Heerden JA, Donohue JH, et al. Oncological aspects of immediate breast reconstruction following mastectomy for malignancy. *Arch Surg* 1989;124:819.
4. Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:78.
5. Chang DW, Wang B, Robb GL, et al. Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1640.

#### DE TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-942.
2. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl.1):i7-9.
3. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al; Panel Members. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-1583.
4. National Comprehensive Cancer Network in Breast Cancer, 2007.

#### DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE

1. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer:



- results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968.
2. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC Trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-271.
  3. Elkhuisen PH, Van de Vijver MJ, Herman J, et al. Local recurrence alter breast conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:859-867.
  4. Vrieling C, Colette L, Fourquet A, et al. Can patient treatment and pathology related characteristics explain the high local recurrence rate after following breast conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003;39:932-944.
  5. Van der Leest M, Evers L, van der Sangen MJC, et al. The safety of breast conserving therapy in breast cancer patients of 40 years and younger. *Cancer* 2007;109:1957-1964.
  6. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:555-563.
  7. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004;90:1343-1348.
  8. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy with tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-977.
  9. Fyles A, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-970.
  10. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20 years results of the british Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126.
  11. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 B&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-253.
  12. Stemmer SM, Rizel S, Hardan, et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol* 2003;21:2713-2718.
  13. Strom EA, Woodward WA, Katz A, et al. Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1508-1513.
  4. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy and by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001;19:2587-2595.
  5. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreatment patients with advanced breast cancer: phase III trial result. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-2823.
  6. Siamon DJ, Leyland B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
  7. Goldstein L. The role of sequential single-agent chemotherapy in the management of advanced breast cancer, Educational Book. *Am Soc Clin Oncol* 2003;39:122-124.
  8. Recht A, Edge SB. Evidence-based indications for postmastectomy irradiation. *Surg Clin N Am* 2003;83:995-1013.
  9. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncologica* 2003;42(5/6):532-545.
  10. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431-2442.
  11. Extra JM et al. Docetaxel plus herceptin vs docetaxel alone as first line treatment HER 2 positive metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer* 2004;2:125-239.
  12. Albain K, Nag S, Calderillo G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel vs paclitaxel as front line therapy for metastatic breast cancer: First report of overall survival ASCO 2004;(Abst. 510).
  13. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD003372.
  14. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
  15. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-626.
  16. Rapti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-2749.
  17. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-782.
  18. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: Analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187-2194.
  19. 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):732-738.
  20. Olson JA, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary in patients with metastatic breast cancer. *Ann Surg* 2008;247:739-740.
- DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO
1. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-1618.
  2. Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology: International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3890-3899.
  3. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized open-label, phase II trial of oral capecitabine vs. a reference arm of intravenous CMF as first line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-1254.



#### DE CÁNCER MAMARIO EN EL HOMBRE

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003. Secretaría de Salud, México.
2. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20-26.
3. Rudlowsky C, Friedrichs N, Faridi A, et al. HER2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Can Res Treat* 2004;84:215-223.
4. Fentimanl, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367:595-604.
5. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137:678-687.
6. Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al. The prognosis of breast cancer in males. A report of 335 cases. *Cancer* 1993;71:154-161.

#### DE CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

1. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literatura review. *Arch Surg* 2003;138:91.
2. Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *Br J Cancer* 1995;72:480.
3. Lethaby AE, O'Neill MA, Mason BH, et al. Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. Auckland Breast Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1996;67:751.
4. Nettleton J, Long J, Kuban D, et al. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996;87:414.
5. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, et al. Pregnancy and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003;22:491.

6. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995;40:785-788.
7. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055.
8. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855.
9. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108-110.
10. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328.
11. Keleher A, Wendt R 3<sup>rd</sup>, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492.
12. Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:618.

#### DE GENÉTICA

1. Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW. Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *J Mol Med* 2006;84(1):16-28.
2. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risk among BRCA 1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2007;96:11-15.
3. Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8(3):255-267.
4. Berliner JL, Fay AM; Practice Issues Subcommittee of the National Society of Genetic Counselors' Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2007;16(3):241-260.

El estudio controlado con asignación al azar es el resumen de todos los diseños de investigación porque proporciona la mejor evidencia con la que se puede concluir la causalidad; es la mejor forma de asegurar que el resultado se debió a la intervención.

Reproducido de: Dawson B, Trapp R. Bioestadística médica. 4<sup>a</sup> ed. México: Manual Moderno, 2005;p:15.