



Servicio de Obstetricia y Ginecología

Hospital Universitario

Virgen de las Nieves

Granada

## CÁNCER INFILTRANTE DE MAMA

*Cristina Félix Santamaría*

*1 de febrero del 2018*

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la 1ª causa de muerte por cáncer en mujeres españolas. 1 de cada 8 mujeres desarrollará un cáncer a lo largo de la vida (12%).

El cáncer de mama es una enfermedad de relativo buen pronóstico si es detectada a tiempo, con una supervivencia media en los países desarrollados del 78% a los 5 años. Ello es debido al efecto combinado de los programas de cribado, la mejora de los tratamientos empleados y a la terapia multimodal.

El cáncer de mama se puede manifestar como:

- Nódulo de mama palpable
- Adenopatía axilar sospechosa
- Secreción mamaria patológica
- Cáncer de mama no palpable

### NÓDULO DE MAMA PALPABLE

#### Anamnesis

- Edad
- Motivo de consulta, tiempo evolución y síntomas asociados
- Antecedentes patológicos
- Factores de riesgo de cáncer de mama: menarquia, menopausia, paridad, edad primer parto, lactancia materna, tratamiento hormonal.
- Antecedentes familiares de cáncer
- Según edad, última exploración de cribado poblacional u oportunista

#### Exploración Clínica

- Inspección.

- Palpación mamaria sistemática por cuadrantes
- Exploración de áreas ganglionares: axila, infra y supraclavicular.

### Diagnóstico por imagen

Exploraciones que se deben realizar:

- Paciente de  $\geq 35$  años iniciar exploración con mamografía, en función de hallazgos y clínica añadir ecografía.
- Paciente de  $< 35$  años iniciar exploración por ecografía, si patología sospechosa de malignidad añadir mamografía.
- Paciente con sospecha de benignidad, embarazo o mamografía normal  $< 1$  año, puede iniciarse el estudio por ecografía.

Terminología radiológica BIRADS (*Breast Imaging Reporting and data System*)

Categoría	Tipo de exploración, según hallazgo Probabilidad de cáncer	Actitud
BIRADS 0	Incompleta	Necesita estudios adicionales
BIRADS 1	Negativa, Normal	Exploraciones habituales
BIRADS 2	Hallazgo benigno	Exploraciones habituales
BIRADS 3	Hallazgo probablemente benigno, < 2% probabilidad de cáncer	Asignar tras estudio radiológico completo. Seguimiento a corto plazo o biopsia. Mamografía cada 6-12 meses hasta 24 meses. Y biopsia si aumenta el grado de sospecha.
BIRADS 4A	Hallazgo con baja sospecha de cáncer, > 2 % y < 10 % probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BIRADS 4B	Hallazgo con moderada sospecha de cáncer, > 10 % $\leq$ 50 % de probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BIRADS 4C	Hallazgo con alta sospecha de cáncer, > 50 % y <95% de probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BIRADS 5	Hallazgo altamente sugestivo de cáncer, > 95% de probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BIRADS 6	Biopsia conocida de Cáncer	Tratamiento adecuado

### Diagnóstico anátomo-patológico

Cuando se evidencian lesiones radiológicas sospechosas procederemos al diagnóstico de confirmación idealmente histológico.

- Indicaciones de Biopsia aguja gruesa (BAG):
  - Nódulo sospecho de malignidad
  - Adenopatías sospechosas

- Distorsión parenquimatosa o asimetrías y calcificaciones sospechosas (si no se puede realizar una BAV)
- Indicaciones de Biopsia asistida por vacío (BAV):
  - Calcificaciones sospechosas
  - Distorsión arquitectural
  - Como complemento diagnóstico a BAG previas para exclusión de malignidad
- Indicaciones de Punción aspiración con aguja fina (PAAF):
  - Adenopatías sospechosas de malignidad
  - Como alternativa a la biopsia en casos seleccionados

Con el objetivo de establecer una correlación radiopatológica se consideran las siguientes categorías diagnósticas de las biopsias y citologías de mama. Cuando la discrepancia es importante debe considerarse nueva biopsia.

**Categorías diagnósticas BAG**

Categoría	Core biopsia/histología
B1	No satisfactoria/ tejido mamario normal
B2	Benigno
B3	Benigno pero de potencial maligno incierto*
B4	Sospechoso de malignidad (probablemente maligno, pero lesión poco representada o con problemas técnicos que dificultan interpretación)
B5	Maligno

\* Lesiones B3: Exéresis o seguimiento si buena correlación histo-radiológica

**Categorías diagnósticas PAAF**

Categoría	Citología
C1	Insuficiente para diagnóstico
C2	Células epiteliales benignas
C3	Atipia probablemente benigna (Se recomienda estudio histológico, baja probabilidad de proceso maligno)
C4	Sospechoso de malignidad (Se recomienda biopsia independientemente del estudio radiológico)
C5	Maligno VPP 99%

- El informe anatomopatológico del cáncer de mama debe incluir:
  - Tipo histológico
  - Grado histológico de Nottingham
  - Invasión linfovascular
  - Presencia de carcinoma *in situ* asociado
  - Estudio de factores pronóstico:
    - Receptor de Estrógenos
    - Receptor de Progesterona
    - Marcadores de proliferación: Ki 67
    - Her 2
    - Otros: CK 19 (si estudio de ganglio centinela por técnica OSNA)
  - Opcionales: Infiltrado inflamatorio asociado, número de cilindros afectados por carcinoma infiltrante, tamaño máximo estimado en la biopsia.

- Clasificación molecular del cáncer de mama

Se han descrito los siguientes tipos moleculares principales de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, Her 2 sobreexpresado y Basal.

La importancia pronóstica de los grupos moleculares y el hecho de que responden de manera diferente a los tratamientos, ha llevado a una aproximación histológica e inmunohistoquímica que aunque tiene ciertas discordancias con los tipos moleculares, es una herramienta útil en la práctica clínica. Son los tipos subrogados y los diferenciaremos de los estudiados por plataformas génicas acabando el grupo con “like”

Luminal A-like	Luminal B-like	Basal-Like	Her 2 neu sobreexpresado
RE positivo	RE positivo	RE positivo	RE negativo
RP ≥ 20%	RP < 20%	RP +/-	RP negativo
Her 2 neu negativo	Her 2 neu negativo	Her 2 neu positivo	Her 2 neu positivo
Ki 67 bajo	Ki 67 alto*		

\*> 20-30, según laboratorio: (Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

## ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

Con la integración de la exploración clínica y radiológica estableceremos una estadificación clínica.

Algunos datos de carácter práctico a tener en cuenta:

- El carcinoma inflamatorio de la mama (cT4d) debe incluir edema, inflamación e induración de piel en al menos  $\frac{3}{4}$  partes de la mama, debido a la presencia de émbolos tumorales en los linfáticos dérmicos. Puede ir asociado o no a masa subyacente.
- La afectación tumoral de la areola se considera dentro de la categoría de cT4b, no así la afectación tumoral exclusiva del pezón.
- Las retracciones dérmicas deben ser reportados en la exploración, pero no altera el TNM.
- La extensión a la pared torácica de la categoría cT4a, implica afectación de serrato y músculos intercostales, no incluye el músculo pectoral.
- La estadificación de los tumores multifocales o multicéntricos considera el T del tumor más grande, añadiendo una m.
- Respecto a la enfermedad de Paget, si no va asociado a tumor subyacente, se estadifica como Tis (Paget). Si existe tumor *in situ* o infiltrante subyacente se estadifica de acuerdo a éste.

Categoría T		Descripción
Tx		El tumor primario no puede ser evaluado
T0		No evidencia de tumor primario
Tis	Tis (DCIS) Tis (LCIS) Tis (Paget)	Carcinoma <i>in situ</i> Carcinoma ductal <i>in situ</i> Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> Enfermedad de Paget sin carcinoma infiltrante asociado
T1	T1 mic T1a T1b T1c	Tumor de ≤ 2 cm de diámetro máximo Microinvasión, 0,1cm de dimensión máxima Tumor > 0.1cm pero ≤ 0,5 cm de dimensión máxima Tumor > 0.5 cm pero ≤ 1 cm de dimensión máxima Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm de dimensión máxima
T2		Tumor > 2 cm pero ≤ 5 cm de dimensión máxima
T3		Tumor > 5 cm de dimensión máxima
T4	T4a T4b T4c T4d	Extensión a pared torácica (no incluye músculo pectoral) Edema (piel de naranja), ulceración de la piel o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama T4a + T4b Carcinoma inflamatorio

Categoría N		Descripción
Nx		No pueden ser evaluados
N0		Sin metástasis en ganglios regionales
N1		Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles nivel I, II axilar
N2		Metástasis en ganglios ipsilaterales fijos o adheridos entre sí del nivel I,II o en mamaria interna ipsilateral detectadas clínicamente* sin evidencia de enfermedad axilar
N2a		Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras
N2b		Metástasis únicamente en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral detectadas clínicamente* sin evidencia de enfermedad axilar
N3		Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares del nivel I-II o metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilaterales con afectación de los niveles I y II o metástasis supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación simultánea de ganglios axilares y/o de cadena mamaria interna
N3a		Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales
N3b		Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios axilares
N3c		Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

\*Detectadas por técnicas de imagen, o exploración clínica

## ESTUDIO DE EXTENSIÓN

### Estudio de extensión a nivel local: Resonancia Magnética (RM)

No hay evidencias suficientes que apoyen su uso sistemático en el estudio de extensión local del carcinoma invasivo de mama, a pesar de su gran sensibilidad.

Aun así las indicaciones de RM consideradas como aceptables son:

- Carcinoma lobulillar invasivo
- Carcinoma de mama en pacientes de alto riesgo
- Casos discrepantes de tamaño
- Pacientes candidatas a irradiación parcial de la mama

Otras utilidades de la RM:

- Carcinoma en mamas densas
- Carcinoma *in situ* extenso si se plantea cirugía conservadora
- Carcinoma de mama en portadoras de prótesis mamaria
- Carcinomas multifocales, multicéntricos o bilaterales
- Enfermedad de Paget sin tumor visible en mamografía/ecografía
- Adenopatía axilar metastásica sin tumor visible en mamografía/ecografía

Todos los hallazgos adicionales sospechosos detectados en la RM deben correlacionarse con las técnicas por imagen convencionales (second-look) y ser tipificados histológicamente. Si no existe correlación, deberá realizarse biopsia asistida por vacío guiada por RM.

### Estudio de extensión sistémico de la enfermedad

Se debe realizar a todas las pacientes: hemograma, pruebas de coagulación y bioquímica oncológica: función renal, pruebas hepáticas, fosfatasa alcalina y calcio.

- En pacientes en estadios precoces y sin alteraciones en los test de laboratorio, no estaría indicada la realización de ninguna técnica de imagen.
- En pacientes que manifiesten síntomas, muestren alteraciones en los test de laboratorio o se diagnostique enfermedad en estadio localmente avanzado, se realizará un TC tóraco-abdominopélvico + gammagrafía ósea o una FDG PET/TC (que es más sensible).

Estadio	Estudio extensión
ESTADIO I T1 N0	Sólo si existencia de síntomas o alteraciones analíticas
ESTADIO IIA T1 N1 T2 N0	
ESTADIO II B T2 N1 T3 N0	Considerar realizar Gammagrafia ósea + TC Tóraco Abdominal o FDG PET/TC
ESTADIO III A T3 N1 T0 N2 T1 N2 T2 N2	Realizar Gammagrafia ósea + TC Tóraco Abdominal o FDG PET/TC
ESTADIO III B T4 N0 T4 N1 T4 N1	
ESTADIO III C Cualquier T N3 M0	

## ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO PRIMARIO

Una vez establecido el diagnóstico y estadificación del cáncer de mama, debemos seleccionar el tratamiento primario de elección en función de los factores pronósticos, del tipo subrogado y del estadio del tumor.

Los tratamientos neoadyuvantes estándares en el cáncer de mama localmente avanzado, han extendido su uso al cáncer de mama en estadio inicial.

Los objetivos o ventajas de los tratamientos neoadyuvantes o primarios son:

- Adelantar el tratamiento sistémico de la enfermedad y tratar eventuales células tumorales circulantes.
- Ser una prueba de quimio u hormonosensibilidad *in vivo*.
- Si existe una respuesta patológica completa (pCR) en tumores de alta proliferación, ésta se convierte en un factor pronóstico favorable.
- Si existe respuesta, se produce una disminución del estadio que puede permitir o facilitar la conservación mamaria.

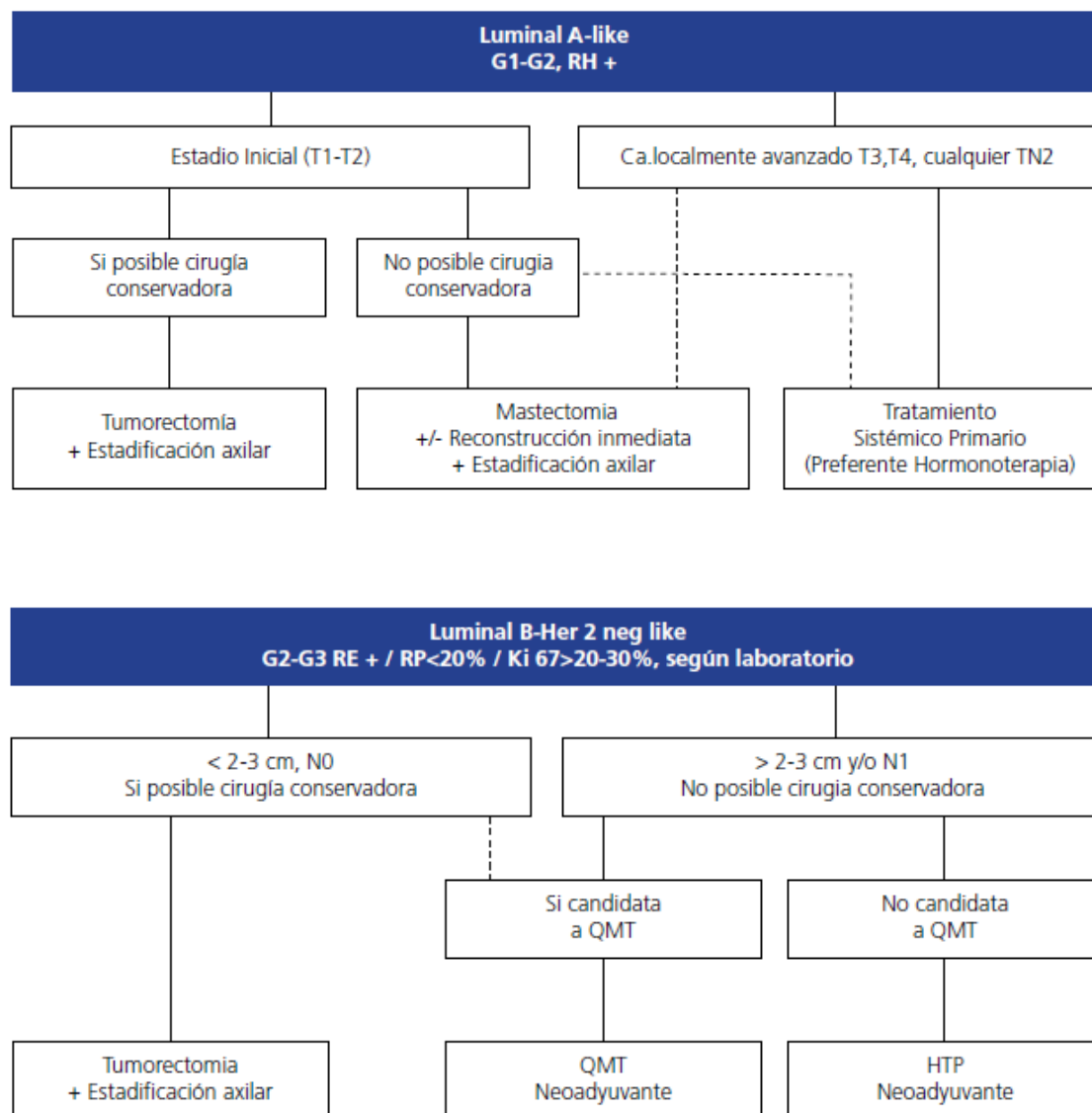
**Los factores predictores de la respuesta a la quimioterapia son:**

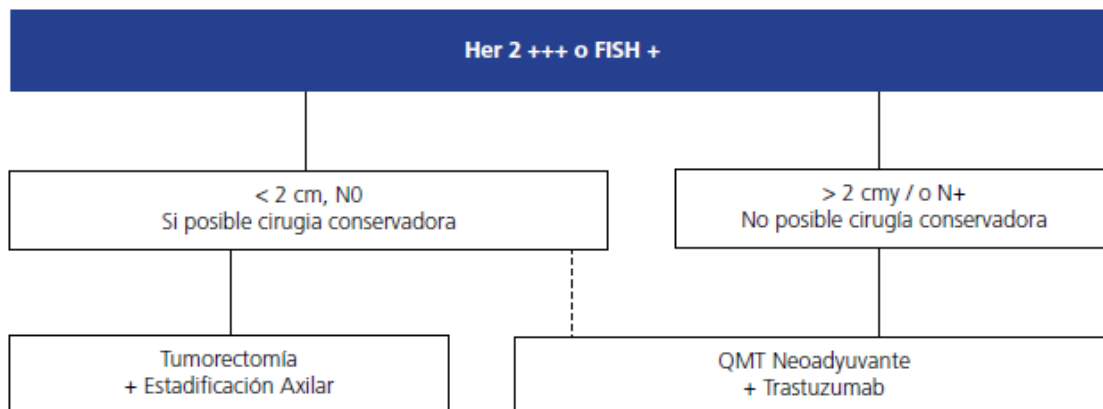
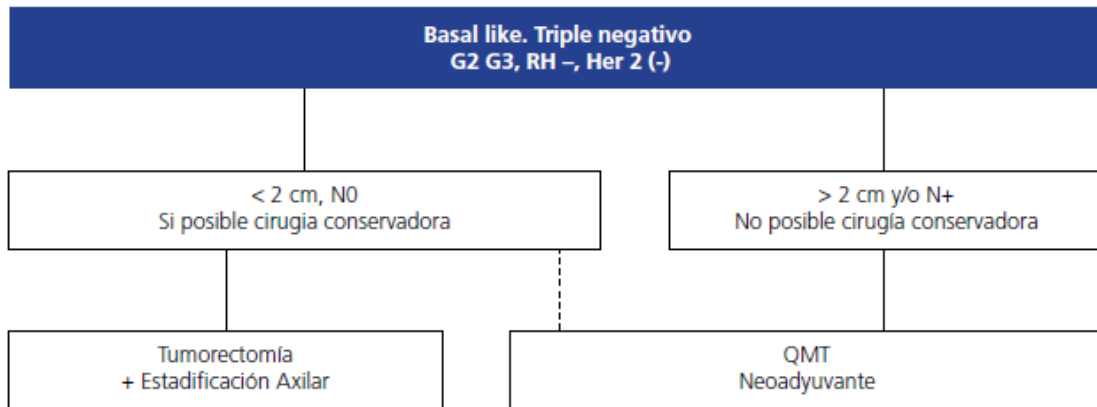
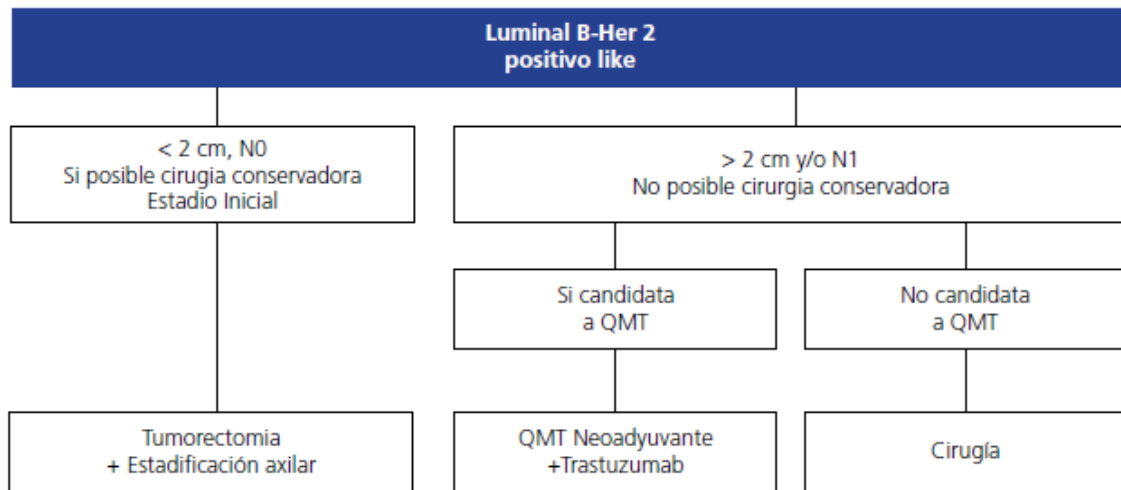
- Alto grado histológico
- Receptores Hormonales negativos
- Sobreexpresión de Her 2
- Elevada proliferación tumoral (Ki 67 > 20-30%)
- Infiltrado inflamatorio (TILs: Tumor infiltrating lymphocytes)

### Los factores predictores de la respuesta a la hormonoterapia son:

- Bajo grado histológico
- Alta expresión de receptores hormonales
- Her 2 negativo
- Baja proliferación tumoral (Ki 67 < 20-30 %)

Una propuesta de elección del tratamiento primario podría ser la siguiente:





## CIRUGÍA PRIMARIA

El tratamiento quirúrgico permite el control local de la enfermedad, así como el estudio completo del tumor y la estadificación ganglionar de la enfermedad.

## **Cirugía de la mama:**

Siempre que sea posible, se debe realizar cirugía conservadora. No existe un tamaño que contraindique de manera categórica la conservación mamaria, depende de la relación entre el tamaño tumoral y el tamaño mamario.

Los objetivos de la cirugía conservadora son:

- Exéresis del tumor con márgenes libres, para minimizar el riesgo de una eventual recidiva local.
- Resultado cosmético óptimo.

Indicaciones de asociación a la cirugía oncológica de técnicas oncoplasticas:

- Cuando debe realizarse una exéresis de más de 20-25 % de la mama.
- Los tumores localizados en cuadrantes internos e inferiores son los que pueden presentar resultados cosméticos desfavorables.
- Simetrización contralateral

Es aconsejable dejar clips quirúrgicos para que pueda ser fácilmente identificado para la radioterapia, especialmente en los casos de oncoplastia.

- Evaluación intraoperatoria de los márgenes quirúrgicos

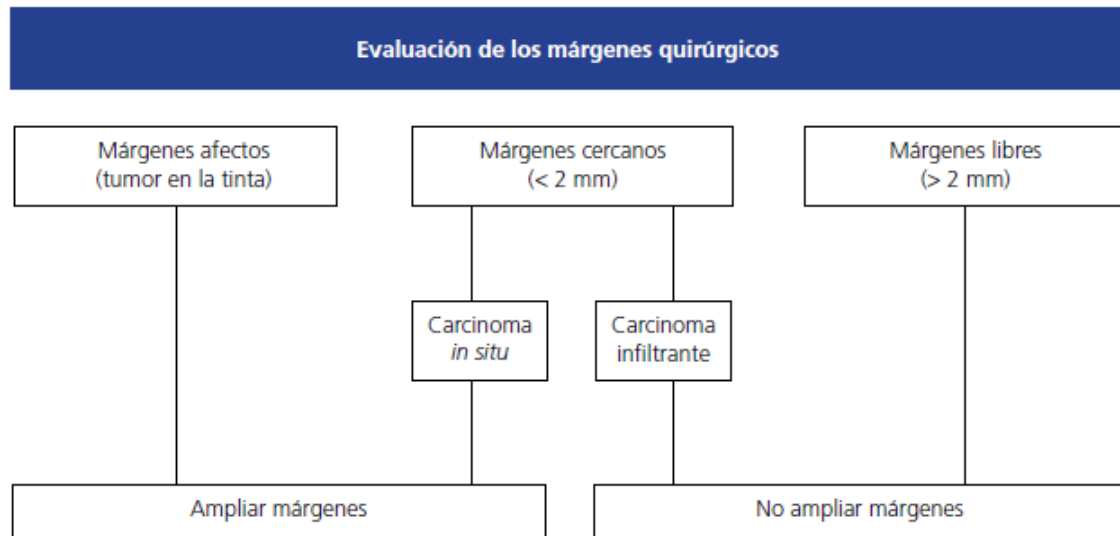
Se aconseja el estudio anatomopatológico perioperatorio y/o radiológico para intentar conseguir una exéresis total de la lesión y márgenes libres de enfermedad.

El estudio radiológico de la pieza quirúrgica puede hacerse mediante ecografía o radiografía. Si existen microcalcificaciones aisladas o microcalcificaciones que se extienden más allá de la lesión nodular, el estudio radiológico debe considerarse obligatorio.

- Indicaciones de reescisión por márgenes afectados:

- Carcinoma infiltrante: se considerará margen afecto cuando el tumor llegue a la tinta (tumor *on ink*)
- Componente intraductal del tumor infiltrante: este concepto de tumor sin contacto con la tinta podría considerarse suficiente.
- Carcinoma intraductal puro o el carcinoma con microinvasión (no focos invasivos de > 1mm), se considera suficiente un margen de 2 mm.  
En caso de márgenes cercanos (< 2 mm) con carcinoma *in situ*, se debe considerar ampliación; excepto si se trata de una afectación focal (< 5 mm de extensión), a valorar individualmente.

No se considerarán márgenes susceptibles de reescisión los límites anatómicos anterior (piel) y posterior (fascia de músculo pectoral), siempre que clínicamente no presenten alteración.



\* En caso de márgenes cercanos (< 2 mm) con carcinoma *in situ*, se debe considerar ampliación excepto, si se trata de una afectación focal (< 5 mm de extensión), a valorar individualmente.

Cuando esté indicada una mastectomía, se debe ofrecer a la paciente la posibilidad de una reconstrucción inmediata, teniendo en cuenta que no exista una contraindicación para la misma. La administración de radioterapia es un condicionante de la morbilidad y el resultado; ante pacientes que vayan a precisar radioterapia adyuvante, la recomendación es diferir la reconstrucción.

### Estadificación axilar

La estadificación axilar sigue siendo uno de los factores pronóstico más importantes y está indicada en todos los casos de cáncer de mama infiltrante.

- Estadificación axilar en pacientes con ganglios negativos, cN0

Consideramos cN0 a las pacientes con exploración axilar negativa y ecografía axilar sin hallazgos sospechosos.

Siempre que se localice una adenopatía axilar sospechosa por ecografía, está indicado la realización de una PAAF o BAG; que si no es diagnóstica y la imagen es claramente sospechosa deberá repetirse. Si es negativa la segunda punción, se puede realizar ganglio centinela.

*Ganglio centinela*: se define como la primera estación ganglionar que recibe el drenaje tumoral.

- Permite realizar una correcta estadificación de la axila con una tasa inferior al 5% de falsos negativos y con menos morbilidad que la linfadenectomía. La negatividad del ganglio centinela axilar en cáncer de mama invasor en estadio precoz, permite evitar la linfadenectomía axilar.
- La técnica más usada consiste en la inyección intra-peritumoral, periareolar y/o subdérmica de un nanocoloide marcado con tecnecio-99m. También se puede utilizar una técnica mixta (radiotrazador más colorante).
- Siempre que sea posible, se recomienda la realización de una linfogammagrafía preoperatoria.

<b>INDICACIONES DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA</b>	
Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3 cN0 (axila clínica, ecográfica y si procede, con PAAF o BAG, negativas) (Evidencia alta / Recomendación fuerte: 1A).	
Carcinoma intraductal o <i>in situ</i> :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicación de mastectomía</li> <li>• Alto riesgo para infiltración en base a alguno de los siguientes criterios:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alto grado histológico o comedonecrosis</li> <li>– Extenso (diámetro <math>\geq</math> 3 cm)</li> <li>– Asociado a masa palpable o lesión nodular</li> </ul> </li> </ul>	
(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)	

<b>OTRAS INDICACIONES DE BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA (antiguamente contraindicaciones)</b>	
Tumores multifocales o multicéntricos	Evidencia baja Recomendación fuerte: 1C
Biopsia escisional previa (tumorectomía previa)	Evidencia baja Recomendación fuerte: 1C
Antecedentes de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción	No evidencia Opción de consenso
Radioterapia de mama o axila previa	No evidencia Opción de consenso
Segundo ganglio centinela en caso de recidiva mamaria (antecedente de cirugía conservadora con BSGC previa)	Evidencia baja Recomendación fuerte: 1C
En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante	Evidencia moderada Recomendación fuerte: 1B
Mujeres gestantes o púerperas lactantes <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar la mínima dosis posible de radiotrazador y el mismo día de la cirugía</li> <li>• Está contraindicado el uso de cualquier colorante vital o azul</li> <li>• Previa retirada de la lactancia 24 horas</li> </ul>	Evidencia baja Recomendación débil: 2C
Carcinoma mamario T4b, en casos seleccionados con afectación focal de la piel	Evidencia baja Recomendación débil: 2C

**CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS DE BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA**

Cáncer de mama infiltrante con ganglios citohistológicamente metastásicos (N1-N2)

Carcinoma de mama inflamatorio T4d

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Un aspecto todavía en controversia es la conducta si el ganglio centinela es positivo. Las recomendaciones actuales son:

<b>EVITAR LINFADENECTOMÍA AXILAR EN GANGLIO CENTINELA METASTÁSICO</b>	<b>REALIZACIÓN DE LINFADENECTOMÍA AXILAR EN GANGLIO CENTINELA METASTÁSICO</b>
<b>Valoración con OSNA:</b> Baja carga tumoral total*: < 15.000 copias ARN m CK19	<b>Valoración con OSNA:</b> Alta carga tumoral total*: > 15.000 copias ARN m CK19
<b>Valoración histopatológica:</b> Células aisladas o micrometástasis Macrometástasis, si cumplen todo los criterios ACOSOG Z0011 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores T1-T2</li> <li>• ≤ 2 ganglios centinela metastásicos</li> <li>• No invasión de la grasa periganglionar</li> <li>• Cirugía conservadora de la mama</li> <li>• Radioterapia (RDT) convencional adyuvante sobre mama (Irradiación de la mama con campos tangenciales optimizados a la axila)</li> <li>• Tratamiento sistémico adyuvante</li> </ul>	<b>Valoración histopatológica</b> Macrometástasis en pacientes con mastectomía** Macrometástasis en pacientes con cirugía conservadora si: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores &gt; T2</li> <li>• &gt; 2 ganglios centinela metastásicos</li> <li>• Invasión de la grasa periganglionar</li> <li>• Imposibilidad para la radioterapia postoperatoria de la mama</li> <li>• Quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante</li> </ul>

\*Se define la carga tumoral total, como la suma de las cargas tumorales de todos los ganglios centinela, estudiados mediante estudio OSNA

\*\* De acuerdo con el estudio Amoros , en algunos casos y como alternativa a la realización de una linfadenectomía axilar puede considerarse la realización de Radioterapia axilar.

- Estadificación axilar en pacientes con ganglios positivos, cN1

En los pacientes con ganglios clínicamente N1 (PAAF adenopatía compatible con carcinoma) a los que se realiza una cirugía primaria, debe estadificarse la enfermedad con la realización de una linfadenectomía axilar de dos niveles; reservando el nivel III solamente si se detecta la presencia de enfermedad palpable a ese nivel.

**Estudio anátomo-patológico del cáncer de mama**

El estudio anátomo-patológico del cáncer de mama debe incluir como mínimo los siguientes parámetros pronóstico.

<b>PARÁMETROS HISTOLÓGICOS MÍNIMOS EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA</b>
<b>ESTUDIO MACROSCÓPICO</b> Tamaño tumoral ( dos dimensiones), distancia al margen más próximo, parénquima mamario, piel Ganglio centinela: Número de ganglios, método análisis. Linfadenectomía (número de ganglios)
<b>ESTUDIO MICROSCÓPICO</b> Tamaño del carcinoma invasivo, porcentaje de Ca <i>in situ</i> y tamaño global
Tipo histológico
Grado histológico de Nottingham
Multifocalidad
Invasión linfovascular
Carcinoma <i>in situ</i> : patrón, grado, tamaño: porcentaje o extensión en cm, distancia a márgenes
Piel / Complejo areola-pezones (ulceración, permeación de linfáticos dérmicos...)
Resto de parénquima mamario: otras alteraciones (hiperplasias, cambios columnares, calcificaciones)
Márgenes quirúrgicos. En caso de afectación distancia al margen: si es por infiltrante o <i>in situ</i> y extensión de la afectación
Ganglios linfáticos: número de ganglios extirpados, número de ganglios afectados, tamaño de la metástasis mayor, afectación del tejido periganglionar, invasión vascular periganglionar
Estadificación pTNM
Receptores Hormonales*: Receptor de Estrógenos, Receptor de Progesterona (intensidad y %)
Marcador de proliferación Ki 67 (porcentaje)*
Evaluación de Her 2*: Negativo (0,1+), Equívoco (2+) (se realizará técnica de ISH) Positivo (3+)
CK19 si estudio de ganglio centinela por OSNA ( <i>one step nuclear acid amplification</i> )
Opcionales: E-cadherina, CK5/6, p53, Receptor de andrógenos, p63

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

\*Si no se han realizado o no han sido concluyentes en la biopsia diagnóstica previa

Categoría p N	Descripción
pNx	No evaluables
pN0 pN0(i-) pN0(i+)	Sin afectación histológica, sin examen adicional para células tumorales aisladas (CTA). • Sin afectación histológica, inmunohistoquímica negativa. • Presencia de grupos de celulares tumorales de menos de 0.2 mm detectadas por tinción de hematoxilina-eosina o inmunohistoquímica. Incluye la presencia de menos de 200 células en una única sección histológica.
pN0(mol-) pN0(mol+)	• Sin metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR). • Sin metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR).
pN1mic	Nidos tumorales > 0.2mm, pero < 2mm de dimensión máxima. Presencia de más 200 células de forma aislada o formando agregados en una única sección histológica.
pN1 pN1a pN1b pN1c	Metástasis entre 1 y 3 ganglios axilares y/o metástasis microscópicas en ganglios de cadena mamaria interna detectadas por biopsia pero no clínicamente aparentes. • Metástasis entre 1 y 3 ganglios axilares con al menos una que mida más de 2 mm. • Metástasis microscópicas en ganglios de cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes. • Metástasis entre 1 y 3 ganglios axilares y en ganglios de la cadena mamaria con enfermedad microscópica detectada por biopsia, sin clínica aparente.
pN2 pN2a pN2b	Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en ausencia de metástasis ganglionares axilares. • Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral de > 2 mm). • Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes, en ausencia de ganglios axilares.
pN3 pN3a pN3b pN3c	Metástasis en > 10 ganglios axilares, o ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de > 1 ganglio axilares ipsilaterales o > de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes o metástasis de ganglios supraclaviculares ipsilaterales. • Metástasis en > 10 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral de > 2 mm) o metástasis en ganglios ipsilaterales infraclaviculares. • Metástasis ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de > 1 ganglio axilar ipsilateral o > de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes. • Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

Estadio	T	N	M
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	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

## QUIMIOTERAPIA PRIMARIA O NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante se considera estándar para el tratamiento de los tumores malignos de mama localmente avanzados (T3, T4, N2, N3); y cada vez más, se ha extendido su uso para tumores inicialmente operables.

Se recomienda:

- Estudio de extensión local: mamografía, ecografía y RM.
- Marcaje de la lesión prequimioterapia.
- Completar el estudio de extensión previo a quimioterapia neoadyuvante.
- Considerar marcaje de ganglios positivos; en caso de buena respuesta al tratamiento, se pueda considerar la realización de una exéresis de los mismos asociados a ganglio centinela: Disección axilar dirigida (*Targeted axilar dissection*).

Los fármacos, esquemas y duración de la quimioterapia neoadyuvante son los mismos que la adyuvante.

Los esquemas que han mostrado más índice de respuesta patológica completa son los que incluyen un tratamiento secuencial de antraciclinas y taxanos de 6 meses de duración. Los tumores que sobreexpresan Her 2 se benefician de la adición de Trastuzumab y Pertuzumab, con un porcentaje de respuesta completas de >60%.

En tumores triple negativos y BRCA positivos puede estar recomendada la adición de Carboplatino, con un mayor porcentaje de respuestas completas, pero también de toxicidad.

### Valoración de la respuesta

Objetivos:

- Detectar una eventual progresión del tumor.
- Evaluar la respuesta al inicio del tratamiento.
- Predecir la respuesta patológica completa y valorar el tamaño tumoral al final del tratamiento para planificar la intervención quirúrgica.

Para monitorizar la respuesta, son útiles la exploración clínica, mamografía, ecografía, resonancia y FDG PET. La resonancia es la técnica que mejor se correlaciona con el tamaño tumoral al final del tratamiento.

El esquema de seguimiento propuesto es:

- Mamografía + ecografía + resonancia al inicio del tratamiento.
- RM / FDG-PET tras el 1º o 2º ciclo si se quiere valorar respuesta precoz.
- Mamografía+/- ecografía +/- resonancia cuando se sospeche progresión.

- Mamografía + ecografía + resonancia al final del tratamiento.

En cuanto al método para valorar la respuesta clínica-radiológica, los criterios más usados son los RECIST y OMS.

## HORMONOTERAPIA PRIMARIA O NEOADYUVANTE

Puede estar indicado en:

- Carcinoma luminal A-like o B-like (receptor Estrógenos >50%) en pacientes menopáusicas de edad avanzada cuando no es posible cirugía conservadora.
- Carcinoma localmente avanzado luminal A-like.

El tratamiento indicado es un inhibidor de la aromatasa y se recomienda programar cirugía entre los 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento.

Para la valoración de la respuesta se utilizan los criterios RECIST y OMS.

Respuesta	RECIST	OMS
Completa (RC)	Sin enfermedad	Sin enfermedad
Parcial (RP)	≥ 30% respuesta	≥ 50% respuesta
Estabilidad	Sin RP ni progresión	Sin RP ni progresión
Progresión	Incremento 20%	Incremento 25%

## CIRUGÍA POSTRATAMIENTOS NEOADYUVANTES

La cirugía postratamientos neoadyuvantes debe establecerse en base a una integración de la enfermedad al inicio y la enfermedad final.

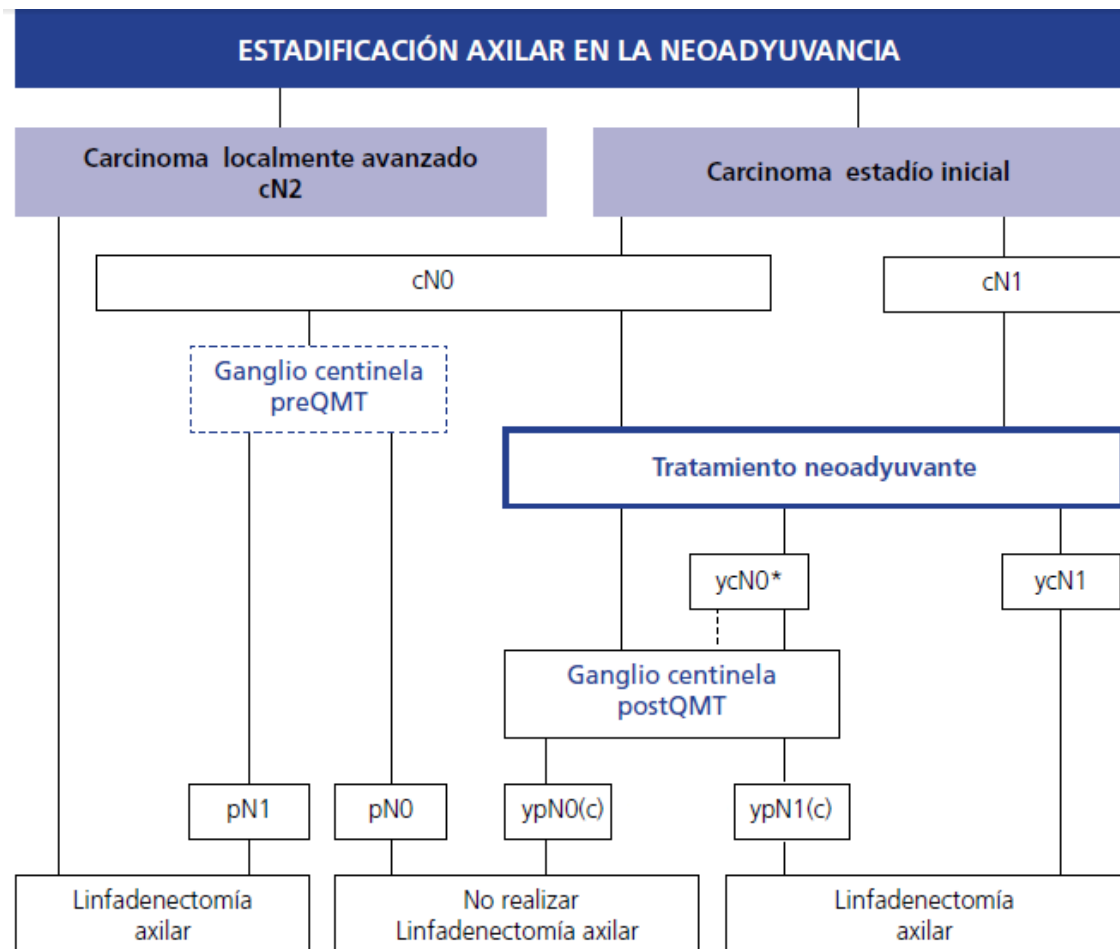
### Valoración de la respuesta a los tratamientos neoadyuvantes

Se considera importante la evaluación de la respuesta tanto en la mama como en la axila, por su valor pronóstico.

Existen diferentes sistemas de valoración patológica de la respuesta. El NSABP 2002 define la respuesta completa patológica (pCR), como la ausencia de carcinoma infiltrante a nivel del tumor primario y ganglios axilares, independientemente de la presencia o no de carcinoma ductal *in situ*.

## Estadificación axilar en el contexto de neoadyuvancia

La BSGC en el contexto de la neoadyuvancia se ha asociado a una mayor tasa de falsos negativos y menor tasa de detección en casos cN+ de inicio. Más recientemente, se han comunicado diferencias en cuanto a su utilidad dependiendo del inmunofenotipo de los tumores y su tasa de respuesta, aconsejándose su utilización posterior a la neoadyuvancia en casos Her2neu y triples negativos.



\* Recomendación: Optimizar la técnica mediante localización prequirúrgica de los ganglios y disección axilar dirigida (Exéresis de ganglios centinela + ganglios marcados) o ganglio centinela con doble método (colorante y tecnecio) o intentar exéresis de al menos 2 ganglios.

## QUIMIOTERAPIA COMPLEMENTARIA O ADYUVANTE

El tratamiento con quimioterapia se establecerá en base al estadio del tumor, tipo molecular subrogado, edad de la paciente y comorbilidad.

Las plataformas génicas para establecer el riesgo de recidiva de un tumor y por tanto la necesidad de un tratamiento con quimioterapia, han demostrado ser una herramienta muy útil en pacientes con receptores hormonales positivos, con algún factor de mal pronóstico.

**Recomendaciones para el uso de plataformas génicas:**

- pT1-T2 pN0-N1mi luminal B like
- pT2-T3 pN0 y/o pN1a luminal A like
- Discrepancias entre factores pronósticos

Los regímenes de quimioterapia que han demostrado más beneficio en supervivencia son los que contienen de manera secuencial Antraciclinas y Taxanos durante 5-6 meses.

Se recomienda empezar el tratamiento sistémico con quimioterapia en menos de 6 semanas después de la cirugía, ya que su eficacia disminuye si se administra más allá de 8-12 semanas.

Respecto al uso de quimioterapia en pacientes frágiles o de edad avanzada (>70 años), se realizará un cribado oncogeriátrico que permitirá ajustar el tratamiento más óptimo en cada caso.

**HORMONOTERAPIA COMPLEMENTARIA O ADYUVANTE**

Se recomienda realizar tratamiento hormonal si la determinación del receptor de estrógenos es de al menos un 10%.

El tratamiento hormonal debe darse siempre después de finalizada la quimioterapia y no de manera concomitante; puede administrarse al mismo tiempo que la radioterapia.

**Fármacos:**

- SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulators*): Tamoxifeno.
- IA (Inhibidores de la Aromatasa).
  - No esteroideos: Anastrozol y Letrozol
  - Esteroideos: Exemestano
- Supresores de la función ovárica (agonistas GnRh): Goserelina.

**Duración**

Tradicionalmente, la duración del tratamiento hormonal se ha considerado que debía ser de 5 años.

Los estudios ATTOM y ATLAS han demostrado que 10 años de tratamiento con Tamoxifeno reduce en un 3.7% las recurrencias respecto al grupo tratado 5 años, aunque con mayor toxicidad.

Además existen evidencias que administrar Letrozol después de 5 años de Tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas, mejora la supervivencia libre de

enfermedad de todas las pacientes y la supervivencia global de las pacientes con ganglios positivos.

Por este motivo puede ser una opción adecuada prolongar el tratamiento hormonal 10 años, sobre todo en pacientes de alto riesgo (ganglios positivos o T3-T4).

### **Pacientes menopáusicas**

En la postmenopausia, la elección de un SERM o un IA se realizará en función del estadio de la paciente y también del perfil de toxicidad.

Las toxicidades fundamentales del Tamoxifeno son el incremento del riesgo tromboembólico y de cáncer de endometrio; mientras que los IA pueden producir artralgiyas, osteoporosis, aumento del riesgo cardiovascular y trastornos cognitivos.

En el subgrupo de pacientes con ganglios axilares positivos, administrar Letrozol de inicio ha demostrado un beneficio de la supervivencia global.

Los Inhibidores de la aromatasa en pacientes menopáusicas pueden ser utilizados como tratamiento sistémico de inicio, de forma secuencial tras 2-3 años de Tamoxifeno o como terapia extendida después de 5 años de Tamoxifeno.

### **Pacientes premenopáusicas**

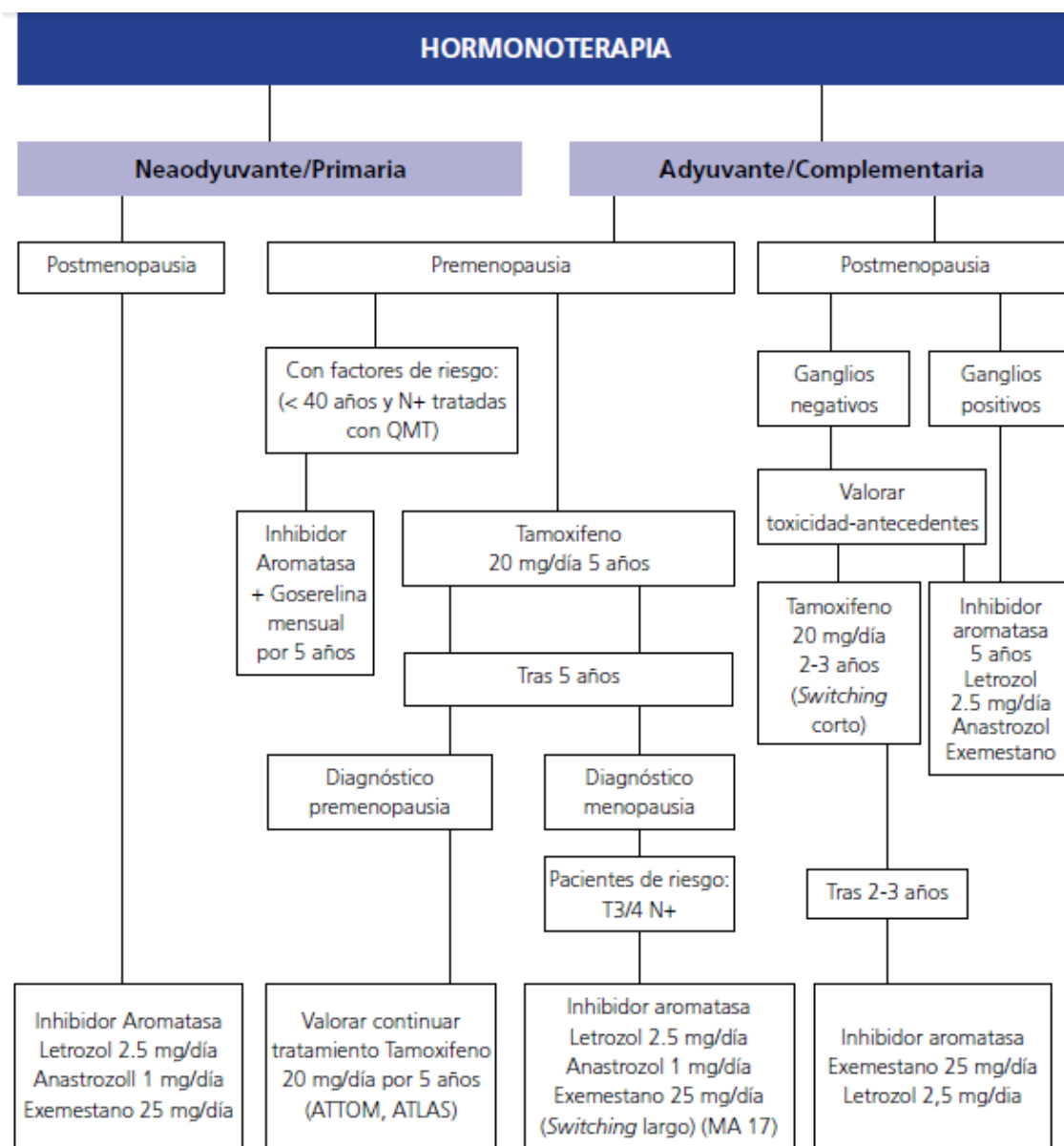
El tratamiento hormonal en pacientes premenopáusicas debe realizarse con Tamoxifeno 20 mg /día.

Transcurrido cierto tiempo puede verificarse si la paciente sigue siendo premenopáusica o no; para considerar realizar el cambio a un inhibidor de la aromatasa, finalizar o prolongar la terapia con Tamoxifeno 5 años más.

### **Papel de la supresión ovárica**

La supresión de la función ovárica puede recomendarse en un subgrupo de pacientes: <40 años que recuperen la función ovárica después de la quimioterapia y sean de alto riesgo.

Según resultados de los ensayos SOFT y TEXT, la combinación de Goserelina y Exemestano incrementa la supervivencia libre de enfermedad.



## TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une y bloquea selectivamente al receptor Her 2; que se sobreexpresa en la superficie de las células tumorales del 10-15% de los cánceres de mama.

Los pacientes cuyos tumores sobreexpresan Her 2 tienen un peor pronóstico, sin embargo el descubrimiento de este fármaco ha supuesto un punto de inflexión en el pronóstico de estas pacientes.

El Trastuzumab se administra junto con la quimioterapia. Puede asociarse a la quimioterapia neoadyuvante, induciendo un porcentaje elevado de respuestas patológicas completas, en tumores que sobreexpresan Her 2. Cuando se indica

de modo complementario a la cirugía, este anticuerpo se administra durante un año.

El efecto adverso más relevante de este fármaco es una cardiotoxicidad reversible. Por este motivo, se debe evitar combinarlo con quimioterápicos cardiotóxicos como las antraciclinas. Durante el tratamiento se ha de monitorizar la función cardíaca mediante el control de la fracción de eyección miocárdica (FEVI) cada 4 meses o si aparece sintomatología cardíaca.

Después de la quimioterapia se puede administrar Trastuzumab 600 mg vía subcutánea cada 3 semanas.

### Tratamiento adyuvante en tumores luminales

Tipo subrogado	pTN	Considerar tratamiento
Luminal A like	pT1-2 pN0/pN1mi	Hormonoterapia
	pT2 –pT3 pN0 y/o pN1a	Plataforma génica
	pT3-T4b pN0/pN1mi	Quimioterapia + Hormonoterapia, excepto si plataforma de bajo riesgo
	Resto de casos	Quimioterapia + Hormonoterapia.
Luminal B- like Her 2 negativo	pT1a pN0	Hormonoterapia
	pT1b pN0/N1mi	Individualizar (o plataforma) la necesidad de Quimioterapia + Hormonoterapia
	pT1c-T4 ó pN1a-N3	Quimioterapia + Hormonoterapia
Dudas entre tumor luminal A o B (G2, Ki 67 15-25%, discrepancia de factores)	pT1a-b pN0-N1mi	Hormonoterapia
	pT1c y pN0-1mi	Plataforma génica
	pT2-4 o pN1-3	Quimioterapia + Hormonoterapia
Todas las pacientes de < 36 años con tumores luminales B > pT1a —Quimioterapia		
En pacientes de > 75 años considerar cribado oncogerátrico		

### Tratamiento adyuvante en tumores triple negativos

Tipo subrogado	pTN	Considerar tratamiento
Triple negativo	pT1a-pN0	No quimioterapia
	pT1b-pN0	Individualizar según factores de riesgo
	≥pT1c y/o pN1a	Quimioterapia
En tumores adenoides quísticos o apocrinos, individualizar la necesidad de quimioterapia		
En pacientes de > 75 años considerar cribado oncogerátrico		

## Tratamiento adyuvante en tumores Her 2 positivos

Tipo subrogado	pTN	Considerar tratamiento
Her 2 positivo	≥ pT1b- pT1c pN0	Quimioterapia + Trastuzumab
Considerar diferentes regímenes en función de riesgo y cardiotoxicidad. En pacientes de > 75 años considerar cribado onco geriátrico		
En caso de ser posible considerar adyuvancia con Trastuzumab subcutáneo después de la quimioterapia		

## RADIOTERAPIA COMPLEMENTARIA

En caso de irradiación tras tratamiento sistémico primario, se decidirá en función de la peor estadificación.

### Radioterapia de la mama

La radioterapia de toda la mama después de una cirugía conservadora disminuye el riesgo de recidiva local y aporta un beneficio en supervivencia.

Se recomienda empezar el tratamiento cuando el proceso de cicatrización esté finalizado y en caso de quimioterapia adyuvante no demorar más de 7 meses tras la cirugía.

La dosis de RDT estándar sobre la mama es de 40,05Gy a 2,67Gy/fracción; aunque también puede utilizarse el esquema clásico de 50Gy a 2Gy/ fracción.

La sobredosis sobre el lecho tumoral (Boost), está indicada en pacientes menores de 70 años; especialmente si márgenes afectados, tumor >15 mm o invasión linfovascular. La dosis de sobreimpresión será biológicamente equivalente a 16G (o 20 Gy si los márgenes están afectados).

De acuerdo a los criterios ASTRO, ESTRO, la irradiación parcial de la mama puede ser una opción válida en pacientes de > 60 años, tumor < 2 cm, unifocal, no lobulillar, ganglios negativos, márgenes negativos, receptores hormonales positivos y ausencia de carcinoma *in situ* extenso ni invasión vascular.

CONTRAINDICACIONES IRRADIACIÓN PARCIAL
Mutación BRCA
Carcinoma intraductal puro
Tratamientos neoadyuvantes

## **Radioterapia de la pared torácica**

Está indicada la radioterapia después de la mastectomía en tumores T3, T4 (independientemente del estado ganglionar) y si existe afectación ganglionar; ya que mejora la supervivencia

La irradiación postmastectomía puede considerarse también en casos seleccionados de tumores en estadios iniciales con factores de riesgo de recidiva local: edad <40 años, tamaño >2 cm, presencia de invasión linfovascular, tumores de alto grado o subtipo triple negativo.

No está contraindicada la irradiación de la pared torácica en ningún caso de reconstrucción mamaria.

## **Radioterapia de cadenas ganglionares**

Después de una linfadenectomía axilar, la RDT de la axila (niveles I y II) debe ser obviada excepto en los casos de enfermedad residual: si existe afectación extensa de la grasa periganglionar, no se ha realizado vaciamiento axilar o es incompleto (< 10 ganglios).

La radioterapia de las cadenas ganglionares (nivel III y supraclavicular) está indicada cuando hay ganglios axilares afectados, cuando no se ha realizado vaciamiento axilar o es insuficiente.

Siempre hay que irradiar las axila (niveles I, II, III) y supraclavicular, tras BSGC sin linfadenectomía con ganglios positivos.

De acuerdo con el estudio Amaros, en pacientes mayores de 50 años, T1 o T2 y axila clínicamente negativa, la RDT de la axila puede ser una alternativa terapéutica a considerar a la linfadenectomía axilar.

La irradiación de la cadena mamaria interna está indicada cuando existe afectación de la misma confirmada y deberá considerarse seriamente en las pacientes con afectación ganglionar axilar y tumores centrales.

## **ADENOPATÍA AXILAR SOSPECHOSA DE MALIGNIDAD**

La adenopatía axilar como presentación del cáncer de mama oculto, es una forma infrecuente de presentación del cáncer de mama (0.5%).

Ante la aparición de una adenopatía axilar sospechosa se deberá realizar una mamografía, una ecografía axilar y estudio citohistológico de la adenopatía (asociado a técnicas inmunohistoquímicas para filiar su origen).

En caso de ser positiva para adenocarcinoma y no evidenciarse patología con los estudios radiológicos habituales de la mama, se aconseja realizar una Resonancia Magnética. En casos de RM dudosa o negativa puede ser recomendable la realización de una FDG PET/TC.

El tratamiento primario suele ser sistémico, sobre todo si es T0N2. Una vez finalizado el tratamiento sistémico, además de la linfadenectomía axilar, puede recomendarse la irradiación total de la mama y las cadenas ganglionares según las mismas indicaciones que en el cáncer de mama habitual. La práctica de una mastectomía no ha demostrado mejorar la supervivencia, por lo que no se recomienda.

## **SECRECIÓN MAMARIA PATOLÓGICA**

Ante una secreción mamaria debemos explorar las características de la secreción y la forma de presentación. La secreción que se considera patológica es la uniorificial, unilateral y preferentemente sanguínea (telorragia); que puede ser el primer síntoma de patología intraductal.

Puede realizarse una citología de la secreción, a pesar de presentar una baja sensibilidad y especificidad.

En los casos de telorrea uniorificial franca, bien sea serosa o hemática, puede considerarse la realización de una Resonancia Magnética cuando las pruebas de imagen convencionales sean negativas y no se haya podido realizar una galactografía. Una Resonancia Magnética negativa, sin embargo, no excluye enfermedad y conlleva la excisión del ducto terminal.

## **CÁNCER DE MAMA SIN CLÍNICA EVIDENTE**

El cáncer de mama puede ser diagnosticado sin clínica evidente a partir de lesiones radiológicas, en el contexto del cribaje oportunista o poblacional.

La forma de realizar la exéresis de lesiones no palpables dependerá de su manifestación radiológica y los procedimientos disponibles en cada centro:

- Exéresis radioguiada con arpón, colocado con mamografía o ecografía.
- Exéresis ecoguiada; bien en lesiones ecovisibles o que son referenciadas mediante dispositivos ecovisibles (marcadores de hidrogel).
- Técnicas asistidas por Medicina Nuclear:
  - Técnica ROLL (*Radio Occult Lesion Localization*), en la que se marca la lesión mediante un trazador isotópico.
  - Técnica de exéresis guiada mediante semillas de I 125.

## SEGUIMIENTO

El objetivo del seguimiento es el diagnóstico de la recidiva local o sistémica, segundas neoplasias y la detección de complicaciones de los tratamientos.

No hay evidencias que el diagnóstico precoz de la recidiva a distancia mejore la supervivencia, pero el diagnóstico de la recidiva local justifica que esté indicada la mamografía.

Por este motivo, se recomienda un seguimiento con historia clínica, exploración clínica y mamografía anual, reservando otras pruebas a la existencia de síntomas. La periodicidad de las visitas debe ser semestral durante los primeros 5 años y anual hasta los 10 años.

SEGUIMIENTO
Historia clínica y exploración clínica cada 6 meses. Primeros 5 años.
Mamografía anual. 1 año después de la inicial, y como mínimo 6 meses después de la RDT.
No se recomienda en ausencia de síntomas otras pruebas como analítica, Radiografía Tórax, gammagrafía, TAC, PET o marcadores tumorales.
Ecografía Transvaginal al inicio del tratamiento con tamoxifeno para descartar patología previa. Si asintomática no es necesario realizar controles de estudio endometrial.
Densitometría ósea basal en pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa. Control bienal.
Promover un estilo de vida saludable: dieta pobre en grasas, evitar sobrepeso, evitar tabaco y otros tóxicos.

## TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCORREGIONAL

El diagnóstico de una recidiva local obliga a solicitar un estudio de extensión completo a fin de detectar una eventual recidiva sistémica concomitante. Se realizará un TC tóraco-abdomino-pélvico, asociándose una gammagrafía ósea si existiera sospecha clínica o analítica de afectación ósea. La FDG PET/TC también puede ser útil en la identificación de la recidiva.

**Recidiva local tras tratamiento conservador.**

Si el estudio de extensión es negativo, debemos valorar el tratamiento local, para lo cual consideramos tres situaciones:

- Recidiva local en la cicatriz o en área sometida a sobreimpresión de radioterapia: obliga necesariamente a la práctica de una mastectomía.
- Recidiva local fuera de la cicatriz o área sometida a sobreimpresión: puede plantearse una 2º cirugía conservadora con irradiación parcial.
- Recidiva extensa o previsible mal resultado estético: mastectomía.

Si el estudio axilar previo fue mediante ganglio centinela, se deberá realizar un segundo ganglio centinela. En el caso de linfadenectomía, se realizará una ecografía axilar para descartar enfermedad axilar residual.

**Recidiva local en sede de mastectomía**

Precisa valoración individual, debe considerarse tratamiento quirúrgico (exéresis), tratamiento sistémico según la biología del tumor y la radioterapia en función de la dosis administrada previamente.

Si la paciente no ha recibido radioterapia: valoraremos tratamiento sistémico, exéresis quirúrgica y tratamiento radioterápico. Si la lesión residual después del tratamiento sistémico es pequeña se puede realizar tratamiento con radioterapia a dosis radical, evitando la exéresis quirúrgica.

**Recidiva ganglionar homolateral**

- Recidiva axilar: Cirugía + Radioterapia (si no previa) + Tratamiento sistémico
- Recidiva en mamaria interna o regiones infra o supraclavicular: Tratamiento sistémico + Radioterapia

**LÍNEAS PRINCIPALES DEL CÁNCER METASTÁSICO****Tratamiento de la enfermedad a distancia**

El tratamiento de la enfermedad metastásica se basará en terapia sistémica y se establecerá considerando varios factores:

- Situación funcional del paciente
- Biología del tumor
- Carga tumoral: localización, tamaño, número de órganos afectos, funcionalidad residual del órgano

Siempre que sea posible se recomienda el estudio histológico de la metástasis para conocer el perfil molecular del tumor metastásico y la existencia de genes mutados, que pueden marcar un tratamiento específico.

La hormonoterapia se considera tratamiento de elección en la enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos y Her 2 -.

Se reserva la quimioterapia para pacientes con crisis visceral (síntomas o datos de laboratorio de disfunción orgánica severa), pacientes triple negativas o pacientes con receptores hormonales positivos refractarios al tratamiento hormonal.

Se define enfermedad oligometastásica, cuando existen  $\leq 3-5$  metástasis en el mismo órgano, y por tanto susceptibles de tratamiento local, y el tumor primario está controlado.

El abordaje quirúrgico de la metástasis se puede plantear en el contexto paliativo (descompresión medular, fractura patológica...) o en tentativa resectiva. En casos con largo periodo de latencia entre tratamiento primario y aparición de la metástasis, con enfermedad oligometastásica y susceptible de resección, la exéresis de los focos es una opción que mejora el pronóstico del tratamiento sistémico aislado.

### **Tratamiento locorregional**

Se ha evidenciado mejoría de la supervivencia con el tratamiento quirúrgico radical del tumor primario en pacientes en estadio IV. La radioterapia también ha demostrado aumentar la supervivencia en estos casos.

Esta mejora en el pronóstico es más evidente en pacientes oligometastásicas, con tumores primarios de menor tamaño y con pocas morbilidades asociadas; por lo que plantear un tratamiento locorregional en una paciente estadio IV requiere de una decisión individualizada.

Para la valoración de la respuesta, lo más razonable parece emplear la misma técnica de imagen usada en el diagnóstico de la enfermedad metastásica.

### **PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD**

Se debe proponer una preservación de la fertilidad a toda paciente diagnosticada de cáncer de mama antes de los 40 años, que no haya completado su deseo gestacional y se encuentre en buen estado general; sobretodo si se prevé un tratamiento con quimioterapia.

Las técnicas de preservación de la fertilidad que se pueden realizar:

- Criopreservación de ovocitos (técnica de elección)
- Criopreservación de embriones
- Criopreservación del tejido ovárico (utilidad limitada)
- Quimioprevención mediante Análogos LHRH

En la estimulación ovárica se utiliza Letrozol para impedir la elevación excesiva de los estrógenos.

## **EMBARAZO TRAS UN CÁNCER DE MAMA**

Debido a la mejora en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama y al retraso en el inicio de la maternidad en el mundo occidental, cada vez hay más casos de supervivientes que desean una gestación.

El embarazo posterior al cáncer de mama no empeora la supervivencia; en las revisiones más recientes, incluso se ha demostrado una mejoría.

No está claro cuándo puede permitirse la gestación; lo ideal es que haya realizado el tratamiento completo. El tratamiento de una paciente con receptores hormonales positivos requiere el Tamoxifeno durante 5 años; sin embargo tras los 2 primeros años ya se detecta una evidente mejora.

Los periodos actualmente recomendados son los siguientes:

- 6 meses tras la finalización de la quimioterapia
- 3 a 6 meses tras la finalización del tamoxifeno
- 3 años tras el diagnóstico del cáncer de mama o dos años tras finalizar el tratamiento quimioterápico-radioterápico.
- En Estadio III se recomienda esperar 5 años

La paciente que ha tenido un cáncer de mama y desea una gestación deberá conocer que no hay una evidencia científica acerca de la inocuidad del embarazo y que los argumentos son observacionales. Además deberá realizar un control de su enfermedad previamente a la gestación y deberá ser controlada durante el embarazo por un equipo multidisciplinario.

## **CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO**

Particularidades del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo:

### **Diagnóstico**

- Realizar una ecografía como primera exploración complementaria en todas las lesiones palpables de nueva aparición durante el embarazo.

- Realizar biopsia con aguja gruesa de todas las lesiones sólidas de nueva aparición.
- Se debe realizar mamografía en todos los casos de sospecha o confirmación de cáncer.
- No es válido durante el embarazo:
  - El control evolutivo, ya que solo retrasa el diagnóstico y las lesiones benignas también crecen durante el embarazo.
  - La citología, dado que la gestación provoca cambios citológicos que pueden dar falsos positivos

**Seguimiento:** Se deben controlar en centros que incluyan todos los especialistas necesarios y equipos con experiencia para mejorar resultados. Precisa control obstétrico con eco Doppler antes de cada ciclo de quimioterapia y una semana después. En la medida de lo posible se prolongará la gestación hasta las 36-37 semanas.

La interrupción voluntaria del embarazo ha de ser una decisión personal de la embarazada, no una recomendación terapéutica ya que no altera el pronóstico del cáncer.

**Cirugía:** Se seguirán las mismas pautas que en no gestantes con algunas particularidades:

- Contraindicados los colorantes vitales para el ganglio centinela.
- Inclinar 10° a la izquierda la mesa de quirófano en 2º y 3º trimestre.
- Monitorización fetal durante la cirugía en fetos de más de 24 semanas.

**Quimioterapia:** Se podrá realizar en adyuvancia o en neoadyuvancia siguiendo pautas similares a las pacientes no gestantes:

- Pautas basadas en doxorubicina a las que se pueden añadir taxanos
- Contraindicados.
  - Trastuzumab y otras terapéuticas anti HER
  - Tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa

**Radioterapia:** No es una contraindicación absoluta, podría usarse en casos muy seleccionados, siempre que el beneficio pueda superar los riesgos o si existe un riesgo vital para la paciente.

## CÁNCER DE MAMA HEREDO FAMILIAR

Un 15-20% de los cánceres de mama corresponden a agregaciones familiares genéticamente inespecíficas y sólo el 10% de los casos son hereditarios. Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son la principal causa del cáncer de

mama y ovario hereditarios; existen otros genes menos prevalentes como el TP53, STK11 y PTEN.

El riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida en una mujer portadora de mutación en el gen BRCA1 es del 65% (IC 95%, 44-78%), y del 45% (IC 95%, 31-56%) para BRCA2.

El riesgo de cáncer de ovario asociado a una mutación de BRCA1 es del 39% (IC 95%, 18-54%) y del 11% (IC 95%, 2,4-19%) para BRCA2.

### Criterios clínicos para recomendar estudio genético de BRCA1 y BRCA2:

- Cáncer de mama < 35 años (36-40 años si historia familiar no informativa).
- Cáncer de mama triple negativo < 50 años.
- Cáncer de mama y ovario en la misma mujer.
- Cáncer de mama en el varón.
- Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado < 50 años).
- Cáncer de ovario epitelial invasivo no mucinoso.
- Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar, si al menos uno fue diagnosticado < 50 años.

ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN PRECOZ Y SEGUIMIENTO			
Opciones y recomendaciones para el seguimiento y prevención en portadoras de mutación en los genes BRCA1/2 y mujeres de alto riesgo para cáncer de mama hereditario			
Opción	Nivel de evidencia	Edad	Periodicidad
Seguimiento y cribado			
• Autoexploración mamaria	2A	18 años	Mensual
• Exploración clínica mama	2A	25 años	Semestral
• Mamografía con/sin ecografía	2A	25-75 años	Anual
• Resonancia mamaria	2A	25-70 años	Anual
• Exploración pélvica	2C	30 años	Semestral
• Eco transvaginal y CA 125	2C	30 años	6-12 meses
• PSA + examen rectal	3B	40 años	Anual
Anexectomía profiláctica	1A	> 35 años y finalizado deseo reproductivo	
Mastectomía profiláctica	2B		
Tamoxifeno	2A		
Contraceptivos orales	2B		

- La anexectomía profiláctica está asociada a una reducción del riesgo de cáncer de ovario, trompa o peritoneal del 80% y una reducción del 77% de la mortalidad por cualquier causa.

- La mastectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama en un 90%, aunque son necesarios más estudios.
- En portadoras de BRCA y cáncer de mama previo, la mastectomía contralateral se asocia a una mejora de la supervivencia; especialmente si es diagnosticado antes de los 40 años, grado ½, no triple negativo y que no hayan realizado quimioterapia.
- El Tamoxifeno reduce el riesgo de un segundo cáncer de mama en mujeres con un cáncer de mama previo. Se ha demostrado una reducción del 62% del riesgo de cáncer de mama en mujeres sanas con mutación en BRCA2.
- Los contraceptivos orales protegen del riesgo de cáncer de ovario, pero deben ser recomendados con cautela en portadoras de mutación por los resultados controvertidos respecto al riesgo de cáncer de mama.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Juny 2017
2. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
3. Perou Ch., Sorlie T, Elsen M, Van the Rijn M, Jeffrey S, Rees C, et als. Molecular portraits of human breast tumors. Letters to nature. Nature 2000; vol 406; 17 august 2000.
4. Sobin LH, Gospodarowicz and Witteking Ch. TNM Classification of Malignant Tumours. UICC International Union Against Cancer 2009 Wiley-BlackWell Edited 7th Edition. 2010.
5. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Rev Senol Patol Mamar 2014;27:43-53.
6. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014;15:1303-10.
7. Caudle A S, Yang W T, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes:

- implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1072-1078.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
  9. Earl H, Gray R, Kerr D, Lee M. The optimal duration of adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer remains uncertain: randomize into aTTom. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9(3):141-3.
  10. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar 9; 381(9869):805-16.
  11. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 1;34(19):2221-31. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3171. Epub 2016 Apr 4.
  12. Alonso Zafra J, Aurell Ballesteros R, Callejo Olmos J, Fábregas Xaudaró R, Llunch Hernández A, Marqués Soler L, et al. Documento de recomendaciones para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama. Sociedad Española de Fertilidad. Barcelona: 2014.
  13. Preservación de la fertilidad en la paciente con cáncer de mama. Documentos de consenso de la SEGO. Madrid: 2014