



eBreast

Práctica Cáncer de Mama

**MANUAL PRÁCTICO PARA LA CONSULTA
DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

Coordinadores y autores

Eduardo Martínez de Dueñas, Hospital Provincial de Castelló, Castelló

Santiago Olmos Antón, Hospital Provincial de Castelló, Castelló

Autores

Vicente Carañana Ballerini, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Sonia del Barco Berron, Institut Català d'Oncologia, Girona

Joaquín Gavilá Gregori, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia

Mireia Margelí Vila, Institut Català d'Oncologia, Badalona, Barcelona

Serafín Morales Murillo, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida

Ana Santaballa Bertrán, Hospital Universitari i Politècnic la Fe de Valencia

Avales



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

PRÓLOGO

eBreast nace como signo de los tiempos.

No es un libro.

No es una app.

Es la respuesta a las nuevas formas de aprender, enseñar y estudiar.

Signo de los tiempos por la importancia y el impacto que tiene el cáncer de mama en nuestra sociedad y en nuestro sistema sanitario.

Signo de los tiempos por la incesante llegada de nuevos profesionales que tienen la gran responsabilidad de cuidar a nuestras pacientes afectas de cáncer de mama y con la necesidad de adquirir un conocimiento riguroso, actualizado y de acceso inmediato, a veces en la propia consulta, para poder ofrecer las mejores opciones que la evidencia científica nos proporciona.

Signo de los tiempos por la forma de enfrentarse a la información. La aparición y expansión de nuevas TIC (Tecnologías de la información y comunicación), algunas de ellas rápidamente absorbidas por las nuevas generaciones, hace preciso adaptarse a ellas.

Signo de los tiempos por el enorme volumen de información que se genera a diario y que hace precisa la intervención de revisores autorizados en cada materia, sobre todo para los clínicos. El fondo de conocimiento médico es inabarcable. Y el conocimiento y el progreso oncológicos son, actualmente, de los más importantes en la medicina moderna: por volumen de publicaciones, recursos que se destinan, impacto social, consecuencias de la enfermedad...

eBreast está dirigido a todos aquellos profesionales que atienden una consulta médica de cáncer de mama, sobre todo a los que se inician en la patología, a los que atienden a estas pacientes de forma más esporádica o simplemente a los que desean mantenerse actualizados. eBreast proporciona una consulta rápida, sencilla y, sobre todo, muy visual e interactiva. Y con este proyecto nos comprometemos a revisar periódicamente los contenidos, actualizando los datos tras los principales acontecimientos científicos del año.

Los coordinadores quisiéramos agradecer el inmenso esfuerzo realizado por todos los autores, así como el apoyo proporcionado por Novartis, y a las sociedades GEICAM, SEOM, SOLTI y a la Universidad CEU Cardenal Herrera por su aval.

No queremos dejar de olvidar el apoyo de nuestras familias y, sobre todo, a LOS/LAS PACIENTES afectos de cáncer de mama, que son el objeto de todos nuestros esfuerzos, estudios y desvelos profesionales y por tanto, los beneficiarios finales de este proyecto, que pretende ser novedoso.

Santiago Olmos Antón

Eduardo Martínez de Dueñas

TUTORIAL DE USO DEL DOCUMENTO

En este apartado se explicarán los tipos de interactividad que pueden encontrarse repartidas por el documento:

Lo primero que nos encontramos es la botonera lateral, que se encuentra en todas las páginas del documento y que nos permite navegar por todos los capítulos y apartados de forma rápida.

También tienen interactividad tanto el índice general como los índices que hay en cada apartado de capítulo, que contiene las preguntas que están incluidas dentro de esa sección.

Si el texto está marcado en [azul y subrayado](#) quiere decir que es un enlace que lleva a un sitio web, mientras que si es [naranja sin subrayado](#) es un enlace a alguna parte del documento propio (un capítulo o apartado). No hay que confundir los enlaces en el texto con el texto marcado en [amarillo](#), ya que el texto amarillo es solo un destacado del texto.

Por otro lado, en el lateral derecho, van apareciendo unos botones amarillos que llevan a los resúmenes de los capítulos que se encuentran al final del documento.

REQUERIMIENTOS TÉCNICOS

Para la correcta visualización y el buen funcionamiento de este documento necesitará tener actualizada la versión del lector de PDF recomendado, Adobe Acrobat Reader.

Si accede desde un ordenador puede actualizarlo en el siguiente enlace



Si accede desde un dispositivo móvil o tableta puede actualizar la aplicación en los siguientes enlaces



ÍNDICE

AUTORES	2
PRÓLOGO	3
ABREVIATURAS	9
CAPÍTULO 1. SCREENING, DIAGNÓSTICO/ESTADIFICACIÓN Y CONSEJO GENÉTICO	14
A. CRIBADO	14
Beneficios	14
Perjuicios del cribado	16
Controversia del cribado	17
Recomendaciones de grupos de expertos	17
Conclusiones	18
B. DIAGNÓSTICO	19
Exploración física	19
Pruebas de imagen	20
Diagnóstico histológico	20
C. ESTADIFICACIÓN	24
Estudio de la pieza quirúrgica	24
Valoración del riesgo	25
Clasificación TNM	29
Estudio de extensión	29
D. CONSEJO GENÉTICO	31
Introducción	31
Criterios para remitir a una unidad de consejo genético del cáncer (UCGC)	33
Selección de la candidata al estudio genético	33
Medidas de reducción del riesgo tras la detección de mutación en BRCA	34
CAPÍTULO 2. MANEJO LOCORREGIONAL	37
A. MANEJO DE LA AXILA	37
Estudio de los ganglios axilares	37
Manejo de la axila clínicamente negativa	38
Manejo de la axila clínicamente positiva	40
Manejo de la axila y neoadyuvancia	40
B. CIRUGÍA	42
Cirugía conservadora (CC)	42
Mastectomía	44
Reconstrucción mamaria	44
C. RADIOTERAPIA	46
Beneficios	46
Indicaciones de la radioterapia	46
Dosis y fraccionamiento	49

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 3. CARCINOMA <i>IN SITU</i> Y QUIMIOPREVENCIÓN	51
A. CARCINOMA <i>IN SITU</i>	51
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	51
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	52
Conclusiones	58
B. QUIMIOPREVENCIÓN	59
Introducción	59
Pacientes candidatas	61
Fármacos en quimiopreención	61
Recomendaciones	64
CAPÍTULO 4. CÁNCER DE MAMA PRECOZ	65
A. SELECCIÓN DE LA PACIENTE Y DE LA ESTRATEGIA	65
B. TRATAMIENTO ADYUVANTE	67
Tratamiento adyuvante en cáncer de mama luminal	67
Tratamiento adyuvante en cáncer de mama triple negativo	76
Tratamiento adyuvante en cáncer de mama HER2 positivo	77
Tratamiento adyuvante en tumores pequeños y/o con ganglios negativos	78
Duración del tratamiento adyuvante	79
Esquemas de tratamiento adyuvante con trastuzumab	80
Toxicidad cardíaca	81
C. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE (TNA)	83
Características generales del tratamiento neoadyuvante	83
Pacientes candidatas	86
Respuesta al tratamiento	86
Pruebas específicas para el TNA	91
Métodos recomendados para la monitorización de la respuesta	91
Estudio de extensión	92
Ganglio centinela	92
Tratamiento posterior al TNA	94
Radioterapia	94
Tratamiento sistémico	95
Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama luminal	95
Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo (TN)	99
Tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama HER2 positivo	105
CAPÍTULO 5. CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO	111
A. PARTICULARIDADES	111
Definición	111
Factores pronósticos	112
B. TRATAMIENTO	113
Elección del tratamiento	113
Tras el tratamiento sistémico	113
Tras la cirugía	113

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

C. CARCINOMA INFLAMATORIO	114
Criterios diagnósticos	114
Factores de riesgo	116
Estudio de imagen	116
Tratamiento	116
Monitorización de la respuesta	119
Ganglio centinela y reconstrucción inmediata tras el tratamiento neoadyuvante	119
Papel de la radioterapia en el CMI	120
Tratamiento hormonal neoadyuvante	121
CAPÍTULO 6. RECIDIVA LOCAL Y CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO	122
A. GENERALIDADES	122
Estudio de extensión	122
Estudio histopatológico	123
Evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico	124
B. TRATAMIENTO	127
Cáncer de mama luminal	129
Cáncer de mama triple negativo	135
Cáncer de mama HER2 positivo	139
Líneas avanzadas de tratamiento	142
Conclusiones	144
C. MANEJO LOCORREGIONAL DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA Y DEL TUMOR PRIMARIO	145
Cirugía del tumor primario en pacientes con cáncer de mama metastásico de novo	145
Manejo locorregional de la enfermedad metastásica	151
CAPÍTULO 7. SITUACIONES ESPECIALES	163
A. CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN	163
Incidencia y factores de riesgo	163
Tratamiento	164
B. TUMOR FILODES	168
Incidencia, presentación y diagnóstico	168
Tratamiento	168
Recidivas	169
C. CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO	170
Incidencia	170
Diagnóstico	170
Tratamiento	171
D. ENFERMEDAD DE PAGET	174
Incidencia, presentación y diagnóstico	174
Tratamiento	174
E. TUMOR PRIMARIO OCULTO CON ADENOPATÍAS AXILARES	175
Incidencia, presentación y diagnóstico	175
Tratamiento	175
F. PACIENTE ANCIANA	176
Incidencia, valoración geriátrica integral y abordaje terapéutico	176

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 8. TRATAMIENTO DE SOPORTE	179
A. HEMATOPOYÉTICO	179
Uso de factores estimuladores de colonias granulocíticas (G-CSF) en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia	179
Uso de factores estimuladores de la eritropoyesis	184
B. AGENTES MODULADORES DEL HUESO (AMH)	185
Uso de AMH en pacientes con metástasis óseas para prevenir eventos relacionados con el esqueleto ...	187
Uso de AMH como tratamiento adyuvante	188
C. CUIDADOS PALIATIVOS	191
D. MANEJO DE TOXICIDADES	192
Toxicidad cardíaca	193
Toxicidad neurológica del paclitaxel	198
Linfedema	199
Toxicidad cognitiva	200
Extravasaciones y toxicidades por fármaco	200
E. FERTILIDAD	203
CAPÍTULO 9. SEGUIMIENTO Y HÁBITOS DE VIDA	207
A. SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO ADYUVANTE	207
Pruebas de seguimiento	208
Visitas de seguimiento	208
B. HÁBITOS DE VIDA SALUDABLE	210
BIBLIOGRAFÍA	211
RESUMEN	239
ANEXOS	340

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

ABREVIATURAS

A	Antraciclina
AC	Adriamicina/doxorrubina, ciclofosfamida
ACT	Antraciclina-ciclofosfamida y taxano concurrente
AC-T	Antraciclina-ciclofosfamida y taxano secuencial
AC-D	Adriamicina, ciclofosfamida, docetaxel
AL	Adriamicina Liposomal
ALND	<i>Axillary lymph node dissection</i>
AMH	Agente modulador del hueso
ANA	Anastrozol
AO	Ablación ovárica
AP	Adriamicina, paclitaxel
APBI	Radioterapia parcial acelerada
AP-CMF-Q(x)	Adriamicina y paclitaxel-quimioterapia de ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
AP-CMF	Adriamicina y paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
ASCO	<i>Sociedad Americana de Clínica Oncología</i>
AxRT:	<i>Axillary radiotherapy</i>
B	Bevacizumab
BAG	Biopsia con aguja gruesa
BAV	Biopsia asistida por vacío
BC	Beneficio clínico
BCS	Supervivencia específica por cáncer de mama
BOADICEA	<i>Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm</i>
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CAF/FAC	Ciclofosfamida, adriamicina y 5-FU
CAFM	Ciclofosfamida, adriamicina, 5-FU y metotrexato
C	Cirugía/Carboplatino
CAP	Capecitabina
CC	Cirugía conservadora
CDDP	Cisplatino
CDI	Carcinoma ductal invasivo

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CDK	Cinasas dependientes de ciclinas
CEA	Antígeno carcinoembriónico
CEF/FEC	Ciclofosfamida, epirrubicina, 5-FU
CLI	Carcinoma lobulillar infiltrante
CM	Cáncer de mama
CMAJ	<i>Canadian Medical Association Journal</i>
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
CMI	Cáncer de mama inflamatorio
CMLA	Cáncer de mama localmente avanzado
CMM	Cáncer de mama metastásico
CMTN	Cáncer de mama triple negativo
cN+	Ganglios linfáticos positivos clínicamente
C-A-CMF	Cirugía-antraciclina-ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
C-AP-CMF	Cirugía-adriamicina, paclitaxel-ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU
D	Docetaxel
ddAC	Dosis densas adriamicina y ciclofosfamida
DMO	Densidad mineral ósea
DX	Doxorrubicina
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
EC	Epirrubicina, ciclofosfamida
ECG	Electrocardiograma
ECO	Ecografía
ED	Epirrubicina, docetaxel
ESA	Agente estimulador de la eritropoyesis
ESMO	European Society for Medical Oncology
EXE	Exemestano
F	Fulvestrant
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
FN	Fiebre neutropénica
GC	Ganglio centinela
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
TR	Trastuzumab
HD	Altas dosis
HER/EGFR	Receptor de factor de crecimiento epidérmico humano
HNA	Hormonoterapia neoadyuvante
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	Hormonoterapia
IA	Inhibidores aromatasa
IAE	Inhibidor no esteroideo de la aromatasa
IANE	Inhibidor de la no esteroideo de la aromatasa
IC	Intervalo de confianza
ICT	Células tumorales aisladas
IHQ	Inmunohistoquímico
ILE	Intervalo libre de enfermedad
IPM	Irradiación parcial de la mama
ISH	Hibridación <i>in situ</i>
L	Lapatinib
LA	Linfadenectomía axilar
LET	Letrozol
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
LR-SLP	Supervivencia libre de progresión locorregional
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MNA	<i>Mini nutritional assessment</i>
MRM	Mastectomía radical modificada
MT	Marcadores tumorales
N.A	No aportado
NAB-P	nab-paclitaxel (paclitaxel unido a albúmina)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
N.S	No significativo
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

OCCR	<i>Ovarian Cancer Cluster Region</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	<i>Objective response rate</i>
OSNA	<i>One step nucleic acid amplification</i>
P	Paclitaxel
PA	Palbociclib
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
PE	Progresión de la enfermedad/pertuzumab
PEPI	<i>Preoperative Endocrine Prognostic Index</i>
PER	Pertuzumab
PET	Tomografía por emisión de positrones
PF	Preservación de la fertilidad
Post-Op	Postoperatorio
PP	Profilaxis primaria
pRC	Respuesta patológica completa
Pre-Op	Preoperatorio
pRP	Respuesta parcial patológica
pRPmic	Respuesta parcial patológica microscópica
PS	Profilaxis secundaria
QoL	Calidad de vida
QT	Quimioterapia
RANKL	Ligando del receptor activador del factor nuclear k-B
RC	Respuesta completa
RCB	<i>Residual Cancer Burden</i> (enfermedad residual posquimioterapia)
RE	Receptor de estrógeno
RFS	Supervivencia libre de recaída
RH	Receptor hormonal
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROI	Rastreo óseo isotópico/ gamma o escintigrafía ósea
RP	Receptor de progesterona/Respuesta parcial
RR	Riesgo de recaída
RS	Recurrence score

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

RT	Radioterapia
Rx	Radiografía
SBRT	Radioterapia estereotáctica de cuerpo
SC	Subcutáneo
SERD	Inhibidor selectivo del RE
SERMS	Modulador selectivo del receptor estrogénico
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLR	Supervivencia libre de recaída
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SPPB	Batería corta de rendimiento físico
ST	Tratamiento sistémico
T	Taxano
TA	Tratamiento adyuvante
TAC	Tomografía axial computarizada o Docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida
TAM	Tamoxifeno
TBCRC	<i>Translational Breast Cancer Research Consortium</i>
TC	Docetaxel y ciclofosfamida
TCH	Docetaxel, carboplatino, trastuzumab
T-DM1	Trastuzumab emtansina
TE	Terapia endocrina
TIL	<i>Tumor Infiltrating Lymphocytes</i>
THP	Tiempo hasta progresión
TMA	Transplante de células madre autólogo
TN	Triple negativo
TNA	Tratamiento neoadyuvante
TR	Trastuzumab
UCGC	Unidad de consejo genético en cáncer
UI	Unidades Internacionales
V	Vinorelbina

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 1. SCREENING, DIAGNÓSTICO/ESTADIFICACIÓN Y CONSEJO GENÉTICO

1

A. CRIBADO



- ¿Qué beneficios aporta el cribado?
- ¿Existen perjuicios del cribado? Si es así, ¿cuáles son?
- ¿Están aceptados por todo el mundo los beneficios de realizar el cribado?
- ¿En todos los países existen las mismas recomendaciones?



¿Qué beneficios aporta el cribado?

BENEFICIOS

Mamografía:

Nueve estudios aleatorizados y cuatro revisiones ([canadiense](#), [estadounidense](#), Cochrane y británica) objetivan una **reducción sobre la mortalidad por cáncer de mama** (1-6):

- **Mujeres de 50 a 69 años:** La reducción de la mortalidad por cáncer de mama es del 34 % en este grupo de mujeres, pero la de la mortalidad absoluta es de 50 cada 10.000 mujeres.
- **Mujeres de 40 a 49 años:** El beneficio en este grupo está menos claro, aproximadamente de 4 por cada 10.000 mujeres.
- **Mujeres mayores de 69 años:** Los datos en mujeres mayores son limitados.

VER RESUMEN

1. Cribado, diagnóstico/estadificación y consejo genético



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 1. Revisión canadiense. Basada en la Guía de práctica clínica CMAJ (2).

Efecto del cribado con mamografía en el riesgo relativo de muerte por cáncer de mama estratificado por edad e intervalo de cribado						
Rango edad	Intervalo de cribado < 24 meses			Intervalo de cribado ≥ 24 meses		
	N.º ensayos	RR (IC 95 %)	Calidad evidencia	N.º ensayos	RR (IC 95 %)	Calidad evidencia
40-49	5	0,82 (0,72-0,94)	Alta	3	1,04 (0,72-1,50)	Baja
50-69	4	0,86 (0,75-0,98)	Alta	3	0,67 (0,51-0,88)	Moderada
≥ 70	No hay	-	-	2	0,68 (0,45-1,01)	Baja
Todas edades	6	0,83 (0,76-0,92)	Alta	3	0,77 (0,58-1,03)	Baja

RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza

Frecuencia de realización: No existen datos definitivos. Existe un estudio observacional comparando mamografía anual frente a bianual en mujeres entre 50 y 69 años, sin diferencias en la tasa de detecciones o el pronóstico del estado.

Tipos de exploración: la sensibilidad de la mamografía disminuye enormemente en las mamas densas lo que ha llevado a la aparición de nuevas técnicas:

- Mamografía digital: Una mayor resolución de contraste, ha mejorado los resultados.
- Tomosíntesis: Reconstruye la imagen de la mama con planos paralelos, con lo que se disminuye la superposición de estructuras y mejora la detección de lesiones.

El empleo combinado de la mamografía digital y la tomosíntesis incrementa la sensibilidad diagnóstica y reduce la tasa de rellamadas (7).

Desventajas:

- Incremento en la radiación (pero por debajo de la máxima recomendada)
- Mayores tiempos de lectura/interpretación (8)

Otros métodos:

Resonancia magnética (RM) de mama:

- No existen estudios aleatorizados del efecto del cribado con RMN sobre la mortalidad.
- Una revisión sistemática comparando mamografía y RMN en mujeres de alto riesgo indica (9):
 - Sensibilidad: La sensibilidad de la RMN es mayor que la de la mamografía. Sin embargo, presenta una tasa alta de falsos positivos.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- Especificidad: La especificidad de la RMN es menor que la de la mamografía. Las dos pruebas juntas presentan una sensibilidad alrededor del 95 % y una especificidad aproximada del 76 al 78 %. Ante estos datos, en la **actualidad solo se recomienda realizar ambas pruebas en mujeres de alto riesgo (mutaciones en BRCA), las siguientes indicaciones**, aunque no existan datos de reducción de la mortalidad (10):
 - **Portadoras de mutación BRCA**
 - **Portadoras de genes de alta penetrancia (Li Fraumeni, etc...)**
 - **Antecedentes de irradiación torácica entre los 10 a 30 años de edad**
- [Pauta: RMN de mama anual desde los 25 años y añadir mamografía desde los 30–40 años.](#)

Autoexploración:

No existen datos de beneficio. **No se recomienda.**



¿Existen perjuicios del cribado? Si es así, ¿cuáles son?

PERJUICIOS DEL CRIBADO (3)

Sobrediagnóstico y tratamiento resultante de cánceres insignificantes: consiste en el diagnóstico de cánceres que nunca hubieran causado síntomas o muerte a lo largo de la vida de una mujer. El problema es que actualmente no hay una forma segura de distinguirlos, por lo que casi siempre se recomienda algún tipo de tratamiento. Se calcula que entre el 20 y el 54 % de los tratamientos obedecen a sobrediagnósticos.

- **Falsos positivos: Conllevan pruebas adicionales y ansiedad.** De media, en cada examen de detección, el 10 % de las mujeres serán llamadas para someterse a más pruebas y solo 5 de cada 100 mujeres que lo hagan presentarán cáncer.
- **Falsos negativos: Producen un falso sentido de seguridad y posible retraso en el diagnóstico de cáncer.** Entre el 6 y el 46 % de las mujeres con cáncer infiltrante tendrán mamografía negativa, sobre todo en mamas densas.
- **Cáncer de mama inducido por radiación:** Extremadamente poco probable por la dosis de radiación (4 mSv/mamografía). La latencia es > 8 años y el aumento de riesgo dura toda la vida.
- **Coste-efectividad en mujeres de 40 a 49 años:** el coste en estas mujeres es cinco veces mayor que en las de > 50 años. Un estudio utilizando el modelo de Markov demuestra ratios de 21.400 \$ por año salvado de vida para mujeres entre 50 y 69 años, frente a 105.000 \$ en las de 40 a 49.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Están aceptados por todo el mundo los beneficios de realizar el cribado?

CONTROVERSIA DEL CRIBADO

Recientemente se han puesto en duda los beneficios del cribado:

Sobre la disminución de la mortalidad:

El [metaanálisis de la Cochrane](#), encuentra que **el beneficio sobre la mortalidad por cáncer de mama que se objetiva en el metaanálisis es poco fiable**, sesgado a favor del cribado, principalmente a causa de una clasificación errónea de la causa de la muerte. Los ensayos con aleatorización adecuada no encuentran un efecto del cribado en la mortalidad del cáncer de mama, después de 10 años (RR 1,02, IC 95 % 0,95 a 1,10), o en la mortalidad por cualquier causa después de 13 años (RR 0,99, IC 95 % 0,95 a 1,03) (3).

Sobre los perjuicios del cribado:

La conclusión de los autores es que si asumimos que el cribado reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 15 %, el sobrediagnóstico y sobretratamiento es del 30 %. Esto significa que:

- Por cada 2.000 mujeres, a los 10 años se evita una muerte por cáncer de mama.
- 10 mujeres sanas serán tratadas de forma innecesaria.
- Más de 200 mujeres experimentarán importantes trastornos psicológicos, como ansiedad e incertidumbre, durante años, debido a los resultados falsos positivos.



¿En todos los países existen las mismas recomendaciones?

RECOMENDACIONES DE GRUPOS DE EXPERTOS

Lo que dicen las guías:

- **Grupos EE. UU.:** la mayoría recomiendan cribado con mamografía desde los 40 años. Actualmente estas recomendaciones están siendo revisadas.
- **Canadá:** recomiendan cribado con mamografía en mujeres desde los 50 años; a las mujeres entre 40 a 49 años, dependiendo del riesgo individual.
- **Unión Europea:** cribado con mamografía bianual para mujeres de 50 a 69 años dentro de un plan organizado y con control de calidad; entre los 40 y 49 años, se debe discutir con las pacientes sobre los riesgos y beneficios del cribado y, si se realiza, debe ser con mamografías anuales o cada 18 meses.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CONCLUSIONES (11-13)

- **Mujeres de 50-69 años:** cribado con mamografía (Grado 1A) anual o bianual (Grado 2C)
- **Mujeres de 40-49 años:** discutir con las pacientes sobre riesgos y beneficios (Grado 2B)
- **Mujeres > de 69 años:** solo cribado si la expectativa de vida > o igual a 10 años (Grado 2B)
- **Mujeres alto riesgo (BRCA o riesgo >20-25 %):** mamografía y RMN mama anual

Sistema de graduación de evidencias y recomendaciones SIGN (14, 15)

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

B. DIAGNÓSTICO

- 
- ¿Cómo se diagnostica el cáncer de mama?
 - ¿En qué me debo centrar en la exploración física?
 - ¿Qué pruebas de imagen se deben solicitar para el diagnóstico?
 - ¿Cuáles son los diferentes tipos de biopsia y cuál es el más aconsejable?
 - ¿Qué determinaciones histológicas se deben realizar y cómo?
 - ¿Cuándo se considera que la muestra es positiva para RH?
 - ¿Cómo se deben considerar los resultados de HER2?
 - ¿Qué valora Ki-67?
 - ¿Existen otros estudios a tener en cuenta?
 - ¿Cómo se debe valorar a la paciente tras el diagnóstico histológico de un carcinoma de mama?

? ¿Cómo se diagnostica el cáncer de mama?

El proceso diagnóstico ante sospecha de cáncer de mama va a comprender tres aspectos: exploración física, estudio radiológico y estudio histológico.

? ¿En qué me debo centrar en la exploración física?

EXPLORACIÓN FÍSICA

- **Inspección:** Con paciente sentada y elevación de brazos. Detectar asimetrías, retracciones, etc.
- **Palpación** de la mama y valoración de las zonas ganglionares de drenaje, especialmente axilares, supra e infraclaviculares.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

? ¿Qué pruebas de imagen se deben solicitar para el diagnóstico?

PRUEBAS DE IMAGEN

Se basa fundamentalmente en la mamografía.

- **Mamografía bilateral:** Es la técnica fundamental por su sensibilidad y especificidad. La estandarización de la terminología en los informes mamográficos se consigue con el sistema **BI-RADS**.(16)
- **Ecografía mamaria:** Es complementaria a la mamografía, a la que no debe sustituir. Útil en mamas densas y mujeres jóvenes, permite además diferenciar entre naturaleza sólida o quística de los nódulos.
- **RM mama:** Alta sensibilidad y problemas de especificidad.

Indicaciones (17):

- Cribado en pacientes con mutaciones BRCA y otras de alta penetrancia
- Metástasis axilares de tumor primario desconocido
- Diferenciar lesiones cicatriciales de recidiva y en prótesis
- Valorar respuesta a quimioterapia neoadyuvante
- Mamografías no concluyentes
- Sospecha de multicentricidad y en tumores lobulillares

? ¿Cuáles son los diferentes tipos de biopsia y cuál es el más aconsejable?

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Biopsia diagnóstica

Los procedimientos para el diagnóstico anatómo-patológico de lesiones sospechosas de cáncer de mama que se usan en la actualidad son:

- **PAAF** (punción aspiración con aguja fina): no se aconseja como diagnóstico. Se utiliza para clarificar la naturaleza de ganglios axilares sospechosos.
- **BAG** (biopsia con aguja gruesa): también conocida como *TruCut* o *core*, se realiza guiada por ecografía. **Es la técnica recomendada**, ya que aporta más material tumoral para la realización de los estudios que se recomiendan actualmente: tipo histológico, grado histológico y nuclear, RH, sobreexpresión del receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y Ki-67.
- **Biopsia estereotáxica:** es una biopsia guiada por mamografía que se realiza cuando no es posible realizar BAG, generalmente cuando no es posible detectar la lesión con ecografía, entre otros casos.

VER RESUMEN

1. Cribado, diagnóstico/estadificación y consejo genético
- b) Estudio Histológico



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- **BAV** (biopsia asistida por vacío): Utiliza una aguja, de mayor grosor que la BAG, que contiene un bisturí rotatorio en su interior. La aguja va conectada a un sistema de aspiración de forma que las muestras se obtienen combinando el efecto del bisturí rotatorio con la aspiración por el vacío. Solo realiza una punción. No solo permite realizar biopsia sino también extirpar de forma completa una lesión específica.
- **Biopsia escisional** (o quirúrgica): guiada por arpón, en lesiones en que no es posible obtener una confirmación histológica por BAG.

Actualmente se recomienda **dejar un marcador tanto en la localización de la biopsia como en los ganglios estudiados** (18).



¿Qué determinaciones histológicas se deben realizar y cómo?

Estudio inmunohistoquímico (IHQ)

Se deben determinar en todas las pacientes los RH, la sobreexpresión de HER2 y el Ki-67, ya que nos van a servir para clasificar a las pacientes en diferentes subtipos histológicos (subtipos intrínsecos), establecer el pronóstico y orientarnos en el tratamiento.



¿Cuándo se considera que la muestra es positiva para RH?

a.- Receptores hormonales:

Receptor positivo:

En la actualidad, la tinción de las células tumorales en un **1 % o más se considera como resultado positivo para el receptor**, sea de estrógenos o progesterona (19, 20) (anteriormente se exigía una positividad de al menos un 10 %). De todas formas, sigue habiendo autores que ponen en duda el comportamiento hormonodependiente de los tumores que expresan receptores en el 1 al 9 %.

Para considerar la muestra como positiva para RH tiene que haber al menos un receptor (estrógenos o progesterona) positivo.

Intensidad del receptor:

A parte del porcentaje de células que expresan los receptores, también debe darse la intensidad de la tinción, que puede indicarse de dos formas:

- **En cruces:** (+) poco intensos, (++) moderada intensidad y (+++) alta intensidad.
- **Puntuación de Allred:** Es un método que combina el porcentaje de células que contienen RH junto a la “intensidad” de la tinción, y se clasifican los resultados en una escala de 0 a 8.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 2. Puntuación de Allred. Basada en Qureshi A. et al. (21).

Puntuación	% tinción	Intensidad	Observación
0	Ninguna	0	Ninguna
1	1 %	1	Débil
2	1-10 %	2	Intermedia
3	10-33 %	3	Fuerte
4	33-66 %		
5	66-100 %		
Suma del porcentaje de la tinción y la intensidad			
Puntuación total		Interpretación	
0-2		Negativo	
3-8		Positivo	



¿Cómo se deben considerar los resultados de HER2?

b.- Sobreexpresión de HER2

La determinación se realiza por IHQ y el resultado se da en forma de cruces (de 1 a 3).

- **HER2 NEGATIVO: (0) ó (+):** ninguna expresión (0) o una cruz.
- **HER2 POSITIVO: (+++):** expresión de tres cruces.
- **HER2 EQUÍVOCO: (++):** dos cruces. **En este caso es necesario realizar una prueba de hibridación *in situ* (ISH)** para determinar si existe una amplificación en el gen (22).

Los resultados de la ISH pueden ser:

- **Amplificado:** Existe, pues, sobreexpresión de HER2.
- **No amplificado.**

En algunos centros se confirma el resultado de la IHQ de (+++) realizando una prueba ISH. En caso de discordancia, predomina el resultado de ISH.

? ¿Qué valora Ki-67?

c.- Ki-67

Es un indicador de proliferación. El problema de esta determinación es que en el momento actual existe una falta de estandarización en la técnica, aunque recientemente se han hecho esfuerzos por conseguirla (23, 24).

Se da en porcentaje:

- Baja proliferación: < 13 %
- Proliferación intermedia: > 13-15 %
- Alta proliferación: 30-35 %

? ¿Existen otros estudios a tener en cuenta?

d.- Linfocitos Intratumorales (TILs)

- Se han propuesto como biomarcador por su **valor predictivo y predictor de respuesta** a terapia neoadyuvante en los subtipos Triple Negativo y HER2(+)
- Se valoran los del compartimento estromal (linfocitos y células plasmáticas)
- A mayor aumento mejor pronóstico: Por cada 10% de aumento produce un 15-20% de mejoría en supervivencia (25)
- **No está consensuado su uso.** Problemas de reproductibilidad (26)

e.- Mutación germinal de BRCA 1/2

Debe ofrecerse a pacientes con carcinoma de mama de grupos alto riesgo (27):

- Criterios de remisión a consejo genético (ver más adelante)
- [Carcinoma triple negativo antes de los 60 años](#)
- Cáncer de mama en el varón

? ¿Cómo se debe valorar a la paciente tras el diagnóstico histológico de un carcinoma de mama?

Una vez diagnosticada histológicamente o ante problemas diagnósticos en la sospecha de tumoración maligna, **la paciente debe ser valorada por un comité multidisciplinar de tumores mamarios**, compuesto al menos por: un cirujano experto en cirugía de mama, un radiólogo experto en mamografía, un patólogo, un oncólogo médico y un radioterapeuta, donde se toma la decisión terapéutica y se diseña y coordina cómo completar el diagnóstico, si es necesario, y las diversas acciones terapéuticas y su secuencia.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

C. ESTADIFICACIÓN

¿Existen variaciones entre el estudio de anatomía patológica en la pieza quirúrgica y la biopsia? ¿Cómo nos enfrentamos al informe de anatomía patológica?

¿Cómo valoramos el riesgo de recaída de la paciente?

¿Cómo determinamos el subtipo intrínseco?

¿Cuáles son y cómo valoramos los factores pronósticos clásicos?

¿Qué es y cuándo utilizar una firma genética para determinar el riesgo?

Ya lo tengo todo; ¿cómo estadifico la enfermedad?

¿Hay que hacer estudio de extensión a todas las mujeres?

¿Qué pruebas se solicitan para el estudio de extensión?

¿Existen variaciones entre el estudio de anatomía patológica en la pieza quirúrgica y la biopsia? ¿Cómo nos enfrentamos al informe de anatomía patológica?

ESTUDIO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA

El informe histopatológico debe realizarse de una forma protocolizada y debe recoger una descripción macroscópica y microscópica. **Básicamente, se estudian los mismos aspectos ya presentados en la biopsia, además del tamaño tumoral, estado de bordes e infiltraciones y estudio ganglionar:**

- Tipo histológico, tamaño, existencia de componente *in situ* y uni o multicentricidad
- Estado de bordes (libres o infiltrados) y distancia del tumor al borde en mm
- Afectación de piel o músculo e infiltración vascular o linfática
- Grado histológico y nuclear
- Estudio ganglionar: n.º de ganglios extirpados y n.º de ganglios afectos; rotura capsular o no
- RH
- Sobreexpresión de HER2
- Ki-67

No es necesario repetir las determinaciones de RH y HER2 si se han realizado en la biopsia; en cambio, sí se recomienda repetir el Ki-67, ya que se detectan cambios con frecuencia (mayor en la pieza).

¿Cómo valoramos el riesgo de recaída de la paciente?

VALORACIÓN DEL RIESGO

Se seguirán los siguientes pasos para la **valoración del riesgo**:

1. *Clasificar por subtipo intrínseco: generalmente se valora la IHQ*
2. *Valoración de los factores pronósticos clásicos*
3. *Determinar si la paciente precisa aplicar una firma genética para determinación de riesgo*

¿Cómo determinamos el subtipo intrínseco?

Clasificar por subtipo intrínseco

Estos subtipos surgen del análisis de miles de genes y se agrupan según la similitud de la expresión. Es lo que se conoce como **análisis no supervisados**.

En el cáncer de mama se detectaron cinco grupos de pacientes con evoluciones diferentes: luminal A, luminal B, Basal, HER2 y normal (28). Existen plataformas comerciales para determinarlos (PROSIGNA, etc.), pero son costosas, por lo que en la clínica diaria se utiliza una aproximación fenotípica mediante técnicas de IHQ. En 2008, se presentaron dos subestudios (del BCIRG 001 y PACS 01) (29) que indicaban que existe cierta concordancia entre estos subtipos intrínsecos y los determinados por IHQ.

Tabla 3. Resumen de subtipos intrínsecos de cáncer de mama por IHQ. Adaptado de guías SEOM (30) y ESMO (20)

Subtipo intrínseco	Características	Tipos	Características	Pronóstico	Tratamiento principal
LUMINAL	RH(+)/ HER2(-)	A	RE(+) >60 % y RP(+) y Ki-67 < 13-15 %	El de MEJOR PRONÓSTICO	HT
		B	RE(+) <60 % ó RP(-) ó Ki-67 > 15 %	PRONÓSTICO VARIABLE	QT seguido HT
HER2(+)	HER2(+++) o ISH amplificado	RH(-) R(+)	Luminal B HER2	BUEN PRONÓSTICO (si se trata)	QT + antiHER2 QT + antiHER2 + HT
TRIPLE(-)	RE(-)/RP(-)/HER2(-)			El de PEOR PRONÓSTICO	QT

HT: hormonoterapia; QT: quimioterapia; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Subtipo luminal A:

- Baja proliferación, considerada como Ki-67 \leq 13 %.
- Alta expresión de RH (RH(+++)).
- Escasa sensibilidad a la quimioterapia.
- El de mejor pronóstico.

Subtipo luminal B:

- Proliferación considerada como Ki-67 $>$ 14 %.
- RH(+) pero de menor expresión (RP(-), RE $<$ 50 %, etc.).
- Más sensible a quimioterapia y peor pronóstico que el luminal A.

Subtipo HER2:

- 10-15 % de los tumores.
- **Dos poblaciones diferentes** y cuyo comportamiento también es muy diferente:
 - **HER2(+)/RH(-):** muy sensibles al tratamiento de quimioterapia asociado a tratamiento antiHER2 (trastuzumab, trastuzumab/pertuzumab y lapatinib, T-DM1), obteniéndose largas supervivientes en la enfermedad metastásica, incluso con metástasis cerebrales.
 - **HER2(+)/RH(+)** (enfermedad triple positiva): estas pacientes deberían ser estudiadas aparte de las que no expresan RH, ya que tienen un comportamiento diferente:
 - Responden menos a la quimioterapia con tratamiento antiHER2, como han demostrado todos los estudios de neoadyuvancia (31), donde sus tasas de pRC son inferiores de forma estadísticamente significativa cuando se las compara con las de las pacientes HER2(+)/RH(-).
 - Responden menos al tratamiento hormonal solo, lo que hace pensar que las dos vías (HER2 y RH) deberían ser bloqueadas a la vez, hipótesis que comienza a ser estudiada.

A pesar de lo comentado, en enfermedad metastásica, la supervivencia es mayor en las pacientes triple (+) (32).

Subtipo Triple Negativo (TN):

- 10 a 15 % de los tumores.
- Definido como RE(-), RP(-) y HER2(-). Solo en el 75 % de los casos son *Basal Like* (un 25 % de los TN son del resto de subtipos).

- En realidad **es un cajón de sastre** donde existen varios subtipos más que están en estudio: BRCA, *Clauding-Low*, receptores de andrógenos (+), etc.
- Engloba subtipos clínicos que se caracterizan por una gran agresividad, una alta proliferación (>Ki-67, G3...) y un mal pronóstico en general. A pesar de que presenta una alta sensibilidad a la quimioterapia, **es el grupo de peor pronóstico**.



¿Cuáles son y cómo valoramos los factores pronósticos clásicos?

Valoración de los factores pronósticos clásicos

Tras clasificar el tumor en subtipo intrínseco, hay que valorar los factores clásicos para intentar afinar más en el riesgo. Es importante sobre todo en los luminales, ya que las recomendaciones de tratamiento que hemos visto en la tabla pueden cambiar; por ejemplo que un luminal A precise quimioterapia o que un luminal B no la precise.

1. **Afectación ganglionar: es el factor más importante.** A mayor afectación peor pronóstico (33, 34).
 - Ganglios (-): bajo riesgo; SG a los 10 años aproximadamente del 83 %
 - Ganglios (+): Riesgo alto:
 - N1: 1-3 ganglios SG aproximadamente del 73%
 - N2: 4-9 ganglios SG aproximadamente del 46%
 - N3: > 10 ganglios SG aproximadamente del 28 %
2. **Tamaño tumoral: el segundo en importancia:** a mayor tamaño peor pronóstico.
 - **Bajo riesgo:** Tumores < 2 cm: Riesgo recaída (RR) a 20 años entre 10 % (T1) y 25 % (T2).
 - **Alto riesgo:** Tumores > 2 cm: RR (20 a) 50 % (T2)
3. **Grado de diferenciación:** a menor diferenciación peor pronóstico.
4. **Edad:** < 30 años riesgo alto.
5. **Tipo histológico:** existen subtipos de mejor pronóstico que son:
 - Papilar puro, tubular y mucinoso.
 - Cáncer medular: tiene mejor pronóstico que el carcinoma ductal invasivo (CDI) pero no tanto como los anteriores.
6. **Receptores hormonales (RH): es un factor pronóstico y predictivo de respuesta.**
 - La positividad se asocia a menor agresividad (factor pronóstico), aunque tiene recaídas más tardías (> 10 años) y predice probabilidad de respuesta al tratamiento hormonal (factor predictivo).
 - Los tumores RH (-) tienen peor supervivencia, mayor tasa de recaídas y son más precoces, junto a más afectación visceral.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Qué es y cuándo utilizar una firma genética para determinar el riesgo?

Determinar si la paciente precisa aplicar una plataforma genética

Las firmas genéticas surgen de los análisis de expresión génica, que se denominan también **análisis supervisados**.

La mayoría se han desarrollado analizando **pacientes de edad inferior a 55 años, RH(+), sin afectación ganglionar** o hasta tres ganglios afectados y *naive* al tratamiento. El objetivo de estas firmas, independientemente de cómo estiman el pronóstico, es definir qué pacientes se benefician de recibir quimioterapia adyuvante.

Tabla 4. Plataformas genéticas de valoración de riesgo. Creada por el autor.

	Oncotype DX®	Prosigna®	MammaPrint®	EndoPredict®
Validación	Prospectiva	Retrospectiva	Prospectiva	Retrospectiva
Ganglios (-)	sí	sí	sí	sí
ganglios (+)	no (en estudio)	sí	sí	no
Índice valoración	RS < 25 bajo riesgo de recaída	ROR	ALTO/BAJO RIESGO DE RECAÍDA	
Predicción	Riesgo de recaída con HT Beneficio de QT	Riesgo de recaída con HT	Riesgo de recaída con HT	Riesgo de recaída con HT

*HT= hormonoterapia; QT= quimioterapia; ROR= *risk of recurrence*; RS= *recurrence score*;

Todas estas plataformas también permiten una **reclasificación de las pacientes**, de tal forma que pacientes que considerábamos de buen pronóstico por las características clínicas, etc. pueden ser de mal pronóstico y viceversa.

Las más desarrolladas son MammaPrint® y Oncotype DX®.

En la actualidad está aceptada por parte de diferentes consejerías de sanidad la utilización de dichas firmas para **tomar la decisión del tipo de tratamiento adyuvante** en aquellas pacientes luminales (RH+)/HER(-)) con perfil dudoso después de haber realizado las dos valoraciones anteriores: tumores de hasta 5 cm, N0 o bien N1 con micrometástasis y algún factor de riesgo (30):

- Ki-67 intermedio (15 a 30 %)
- Poca expresión de RE (<60 %)
- Receptor de progesterona negativo (RP(-))

Tras la publicación de las actualizaciones de los resultados de los ensayos Taylor X (35) y MINDACT (36) sobre la utilidad clínica de las plataformas, solo NCCN y ASCO han actualizado sus recomendaciones, (37) para las pacientes RH(+)/HER2(-) que se resumen en las tablas siguientes.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 5. Utilización de plataformas. GUIAS ASCO 2022 (38)

ASCO 2022	Subtipo	Ganglios	Oncotype	MammaPrint	EndoPredict	BCI
Mujeres posmenopausicas o Mujer > 50 años	HER2(-)/RH(+)	N0	si	si	si	si
		N1(1-3)	si	si	si	si
		N2(4-9)	No evidencia para su utilización			
		N0	si	si		
Premenopáusicas	HER2(-)/RH(-)	N1	Los datos actuales indican beneficio de la QT independientemente del resultado del test genético			
		NO INDICADO				
		HER2(+)/RH(+)	NO INDICADO			

BCI: Breast Cancer Index

Se puede ofrecer BCI a pacientes con 0-3 ganglios positivos que recibieron 5 años de terapia endocrina sin evidencia de recurrencia para guiar las decisiones sobre la terapia endocrina extendida.

Tabla 6. Utilización de plataformas. GUIAS ASCO 2022 (38)

ONCOTYPE	Subtipo	Ganglios	RS	Mujer ≤ 50 años	Mujer > 50 años
	HER2(-)/RH(+)	N0	< 16	Solo HT*	Solo HT*
			16-25	QT seguido de HT	
			> 25		QT seguido de HT
		N(+)		Valorar QT	
	HER2(-)/RH(-)	NO INDICADO			
HER2(+)/RH(+)	NO INDICADO				

QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia
*La QT ofrece poco o ningún beneficio



Ya lo tengo todo; ¿cómo estadifico la enfermedad?

CLASIFICACIÓN TNM

Una vez tenemos todos los datos, tenemos que clasificar por el [TNM del cáncer de mama](#).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

? ¿Hay que hacer estudio de extensión a todas las mujeres?

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El **cáncer de mama se considera una enfermedad sistémica** con gran capacidad para producir metástasis. Por este motivo, en el momento del diagnóstico inicial se pueden realizar una serie de pruebas complementarias para descartar la existencia de metástasis a distancia, lo que nos permite conocer el pronóstico con exactitud y programar la secuencia terapéutica más adecuada. Pero no todas las mujeres tienen el mismo riesgo de presentar metástasis, por lo que las pruebas deben ser en cierta forma individualizadas:

- Las pacientes con tumores de bajo riesgo definidos como ganglios negativos o RH(+) y baja proliferación tienen un riesgo de tener metástasis inferior al 5 %, por lo que no se aconseja realizarlo si no hay signos o síntomas de alerta (síntomas, alteraciones analíticas, etc.)(20, 39).

? ¿Qué pruebas se solicitan para el estudio de extensión?

Pruebas

- Analítica: con hemograma y bioquímica hepática.
- Marcadores tumorales:
 - Es un tema controvertido, ya que se pueden elevar por otros tumores y también en procesos benignos de mama, afecciones inflamatorias de órganos epiteliales y tabaquismo (antígeno carcinoembrionario (CEA)).
 - A pesar de su utilización en la práctica clínica, las guías clínicas no recomiendan su utilización en el cribado, diagnóstico, estadificación o seguimiento en pacientes libres de enfermedad (donde habitualmente sí se utilizan en la práctica).
 - Se recomienda su uso en pacientes metastásicas para valorar la efectividad del tratamiento.
 - Marcadores utilizados: Ca 15.3 y CEA.
- Radiografía (Rx) tórax, ecografía abdominal o tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal.
- ROI (rastreo óseo isotópico/gamma o escintigrafía ósea): recomendado solo en pacientes con alto riesgo (G(+), tumores grandes...). En estadios iniciales sin clínica ósea y sin elevación de fosfatasa alcalina puede evitarse realizarla.
- Estudio cardiológico: hay que realizar electrocardiograma (ECG). El control de fracción de eyección se realiza solo si se van a utilizar **fármacos cardiotóxicos** y/o hay factores de riesgo de cardiotoxicidad.
- PET (tomografía por emisión de positrones)/TAC: su utilidad está en estudio en la actualidad, siendo su única indicación la elevación de marcadores séricos sin evidencia de enfermedad tumoral en las pruebas radiológicas convencionales.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

D. CONSEJO GENÉTICO

- ¿Es frecuente el cáncer de mama familiar?
- ¿Qué genes intervienen?
- ¿Cuándo hay que solicitar un estudio genético?
- ¿A quién hay que realizarle el estudio genético?
- ¿Si existe la mutación, qué medidas se pueden tomar?

INTRODUCCIÓN

¿Es frecuente el cáncer de mama familiar?

Solo **el 5-10 % de los cánceres de mama se consideran hereditarios** y, por tanto, debido a una mutación heredada de uno de los padres (línea germinal), siendo las mutaciones más frecuentes las de BRCA 1/2 seguidas de PALB2. En **el 15-20 % existen casos de agregación familiar sin presentar un patrón de herencia conocido**.

La mayoría de los síndromes hereditarios de cáncer obedecen a un patrón de herencia autosómica dominante (50 % de probabilidad de heredar la mutación).

La penetrancia de estas mutaciones es con frecuencia incompleta y una proporción variable de individuos, a pesar de ser portadores de la mutación, no padecerán cáncer (la penetrancia se define como la probabilidad de que el portador desarrolle un cáncer a lo largo de su vida y suele expresarse como riesgo acumulado a los 70 años).

¿Qué genes intervienen?

Tabla 7 Genes implicados en cáncer de mama y ovario familiar. *Creada por el autor.*

Gen	Síndrome	Herencia	Penetrancia	Cánceres	Alt clínicas
P53	Li-Fraumeni			Sarcomas, osteosarcomas tumores SNC, mama, leucemias	
PTEN	Cowden	Autosómica dominante	~100 %	Tiroides, mama, endometrio	Lesiones mucocutáneas, Hamartomas
STK11	Peutz-Jeghers	Autosómica dominante	~100 %	Gastrointestinales, mama, ovario (no epitelial)	Pigmentación mucocutánea Poliposis hamartomatosa
BRCA	Hereditario mama y ovario	Autosómica dominante	Alta penetrancia	Mama, ovario (epitelial), próstata, páncreas, colon	

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

BRCA1, BRCA2

- Son genes encargados de la reparación del ADN.
- Sus mutaciones son las más importantes por su frecuencia y las que más frecuentemente se asocian al cáncer de mama/ovario hereditarios.
- Mutaciones en línea germinal de alta penetrancia y herencia autosómica dominante.
- Las mutaciones más frecuentes de los genes *BRCA* son pequeñas mutaciones, que en población española tienen una prevalencia alrededor del 24 %(40). Por otra parte, existen los grandes reordenamientos con mucha menor prevalencia (*por debajo del 2 %*)(40).
- Si se considera realizar tests múltiples, algunas guías recomiendan incluir TP53, ATM, PALB2, BRIP1, RAD51C y RAD51D(41). Actualmente, las mutaciones en ATM y PALB2 deben considerarse de alto riesgo, recomendándose considerar el control con RMN mama(42).

Tabla 8. Gen mutado (36).

	GEN MUTADO	
	BRCA 1	BRCA2
CÁNCER DE MAMA	55 %	47 %
CÁNCER DE OVARIO	39 %	17 %

Riesgo acumulado de cáncer de mama y ovario a los 70 años (40)

Las personas con mutación *BRCA* presentan también riesgo de presentar otros tumores:

1.- **Mutaciones en BRCA1, presentan además un riesgo elevado de (40):**

- Cáncer de colon y de próstata
- Cáncer de páncreas (RR=2.26)
- Carcinoma de endometrio (RR=2.65) y cérvix (RR=3.72)

2.- **Mutaciones en BRCA2 (40):**

- Menos relacionadas con el cáncer de ovario (aunque existe un dominio denominado OCCR [*Ovarian Cancer Cluster Region*], donde las mutaciones parece que tienen un riesgo más elevado de padecerlo)
- Cáncer de próstata y carcinoma laríngeo
- Cáncer de estómago (RR=2,59), páncreas (RR=3,51) y vías biliares (RR=4,97)
- Melanoma maligno (RR=2,58)

¿Cuándo hay que solicitar un estudio genético?

CRITERIOS PARA REMITIR A UNA UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO DEL CÁNCER (UCGC)

Tabla 9. Criterios para remitir a una unidad de consejo genético del cáncer (UCGC). Adaptado de la guía SEOM (30)

1 caso de cáncer en la familia	Cáncer de mama y cáncer de ovario sincrónico o metacrónico en la misma persona Cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años Cáncer de mama bilateral , cuando el 1.º fue diagnosticado antes de los 50 años Cáncer de mama triple negativo (CMTN) diagnosticado antes de los 60 años Carcinoma de ovario seroso-papilar de alto grado Cáncer de mama metastásico HER2(-) elegible para tratamiento con inhibidores PARP Mutación somática BRCA con frecuencia alélica > 30%
2 casos de cáncer en la familia	Cáncer de mama bilateral + cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años 1 cáncer de mama en el varón 2 cánceres de mama diagnosticados antes de los 50 años Cáncer de mama + cáncer de ovario Cáncer de mama antes de los 50 años y cáncer próstata o páncreas < 60 años
≥3 casos de cáncer en la familia	≥3 casos de cáncer de mama y/o cáncer de ovario y/o cáncer páncreas o próstata (Gleason ≥ 7)

¿A quién hay que realizarle el estudio genético?

SELECCIÓN DE LA CANDIDATA AL ESTUDIO GENÉTICO

En caso de haber varios miembros afectos vivos se dará preferencia al caso índice familiar, que tiene más probabilidad de tener la mutación, por los siguientes criterios:

- La mujer diagnosticada de cáncer de ovario
- La mujer diagnosticada a edad más precoz
- La mujer diagnosticada de cáncer de mama bilateral
- El hombre diagnosticado de cáncer de mama

Hay que añadir que, a pesar de cumplir los criterios, aproximadamente en más del 70 % de los casos índice no se encuentran mutaciones patogénicas, lo que se denomina como **casos no informativos**; o la presencia de variantes de efecto desconocido. En estos casos se puede aproximar el riesgo mediante herramientas informáticas como *Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm* ([BOADICEA](#)).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Si existe la mutación, qué medidas se pueden tomar?

MEDIDAS DE REDUCCIÓN DEL RIESGO TRAS LA DETECCIÓN DE MUTACIÓN EN BRCA

I/ Prevención: Dieta y estilo de vida

Aunque no existe un nivel de evidencia alto, parece razonable recomendar a las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama reducir la ingesta calórica total, moderar el consumo de alcohol, evitar la obesidad y realizar ejercicio físico con regularidad (43).

II/ Seguimiento

- **Es la recomendación directiva**

Dado que la mamografía y ecografía son relativamente poco sensibles en este grupo de mujeres, debido a la alta densidad mamaria y las rápidas tasas de crecimiento tumoral, **se recomienda la realización de una RMN mamaria junto a la mamografía** (44).



Tabla 10. Seguimiento en portadoras de mutaciones. [Guía SEOM 2019](#).

Gen	Breast cancer screening	Ovarian cancer screening	Other cancer screening
BRCA1/BRCA2	Women Annual breast MRI with contrast from the age of 30–70 years (II,A) ^{a,b} Annual mammography from the age of 30 to 75 years (II,A) ^{c,d} Men No evidence of clinical benefit of breast screening (III,C). Consider mammography in the case of gynecomastia	6-monthly, transvaginal ultrasound and Ca.125 may be considered from the age of 30 until the age of RRSO or for those who have not elected RRSO (III,C)	Annual screening with PSA for prostate cancer from the age of 40 years. Recommended in BRCA2, and offer in BRCA1 (II,B) Consider pancreatic cancer surveillance with EUS and MRI in carriers with a first-degree-relative with pancreatic cancer from the age of 50 or 10 years before the youngest diagnosis in the family (II,C) Consider skin and eye examination for melanoma screening according personal/familial risk factors (III,C)
PALB2	Annual breast MRI with contrast from the age of 25 years (III,A) ^e Annual mammography from the age of 35 years (III,A) ^e	Moderate evidence of increased OC risk. Insufficient evidence for recommend RRSO or screening (III,C)	Discuss pancreatic cancer surveillance with EUS and MRI in carriers with a first-degree-relative with pancreatic cancer from the age of 50 or 10 years before the youngest diagnosis in the family (II,C)
ATM	Consider annual breast MRI with contrast from the age of 40 years according personal/familial risk factors (III,A) ^e Annual mammography from the age of 40 years (III,A) ^e	Potential increase in OC risk. Insufficient evidence for recommend RRSO or screening (III,C)	Consider offer pancreatic cancer surveillance with EUS and MRI in carriers with a first-degree-relative with pancreatic cancer from the age of 50 or 10 years before the youngest diagnosis in the family (II,C)
CHEK2	Consider annual breast MRI with contrast from the age of 40 years (III,A) ^e Annual mammography from the age of 40 years (III,A) ^e	No evidence of increased risk	Consider colonoscopy from the age of 40 years, and repeat every 5 years (II,B)
RAD51C	Unknown o insufficient evidence for BC risk Recommend BC screening based only on family history	No evidence of clinical benefit. Consider offer annual transvaginal ultrasound and Ca.125 from the age of 40 until the age of RRSO or for those who have not elected RRSO (III,C)	
RAD51D	Unknown o insufficient evidence for BC risk Recommend BC screening based only on family history	No evidence of clinical benefit. Consider offer annual transvaginal ultrasound and Ca.125 from the age of 40 until the age of RRSO or for those who have not elected RRSO (III,C)	
BRIP1	No increased BC risk Recommend BC screening based only on family history	No evidence of clinical benefit. Consider offer annual transvaginal ultrasound and Ca.125 from the age of 40 until the age of RRSO or for those who have not elected RRSO (III,C)	

(II, A): (Evidence Level II, Recommendation Grade A)

BC breast cancer, OV ovarian cancer, RRSO bilateral risk reduction salpingo-oophorectomy, EUS endoscopic ultrasound, MRI magnetic resonance imaging

^aOr early if family history of breast cancer before 30 years

^bWhen MRI is unavailable, we recommend screening with mammography and breast ultrasound (II,B)

^cDiscuss delaying until 40 years for BRCA1 if annual MRI screening

^dEven beyond, according to comorbidity

^eIndividualised if family history

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

III/ Quimioprevención en portadoras de mutación BRCA

A.- Quimioprevención del cáncer de mama

- **No existe una información sólida.** No hay beneficio claro demostrado para las pacientes con mutación BRCA. La evidencia en prevención primaria es IIC y en prevención secundaria IIA.
- Se podría considerar ofrecer **tamoxifeno** a algunas mujeres seleccionadas con mutación en **BRCA2**, ya que presentan más tumores hormonossensibles (45, 46).

B.- Quimioprevención del cáncer de ovario

- Es aún más controvertida.
- El uso previo de anticonceptivos orales ha demostrado ser protector frente al cáncer de ovario en portadoras de mutación en BRCA (47), pero pueden causar un ligero aumento en el riesgo de cáncer de mama (48).

IV/ Cirugía reductora de riesgo en portadoras de mutación BRCA

Es la **estrategia más efectiva** de que disponemos en la actualidad para disminuir el riesgo de cáncer de mama y ovario, al lograr una reducción de riesgo superior al 90 % (45), pero es una medida difícil de aceptar para muchas mujeres, ya que es una intervención agresiva y mutilante, por lo **que se considera una opción preventiva y no una recomendación directiva.**

A.- Cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama

Es la **mastectomía bilateral** reductora de riesgo con reconstrucción inmediata o diferida, que se ofrece a la mujer como una opción preventiva, no como una recomendación directiva.

1. Mastectomía simple y mastectomía ahorradora de piel

- Elimina todo el tejido mamario: extirpación de la mama y del complejo areola/pezones.
- Una variante es la **mastectomía ahorradora de piel**, en la que se reduce la cantidad de piel extirpada y que permite, con más facilidad, la reconstrucción inmediata (aunque con un mayor riesgo de necrosis cutánea).

2. Mastectomía subcutánea preservando el complejo areola/pezones

- Extirpa únicamente la glándula mamaria, preservando la totalidad de la piel, incluido el complejo areola/pezones, pero **dejando un pequeño porcentaje de parénquima mamario**, teóricamente susceptible de cancerización.
- Mejores resultados estéticos.
- Esta técnica no ha sido comparada con las previas en ensayos fase III pero **hoy en día se considera efectiva y segura.**

B.- Cirugía reductora del riesgo de cáncer de ovario

Salpingo-ooforectomía bilateral laparoscópica:

- Se incluye la exéresis de las trompas, debido al riesgo de desarrollar cánceres tubáricos de las portadoras de mutación en *BRCA*.
- Constituye la alternativa más eficaz para las mujeres de > 35 años que han completado sus deseos reproductivos.
- **Reduce el riesgo de cáncer de ovario en más de un 80 %** (persiste un riesgo de un 5 % de aparición de un *cáncer peritoneal primario*) (49, 50) y el de mama en un 50 % si se realiza antes de los 50 años (no parece haber una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama después de los 50 años, lo que sugiere que el beneficio se debe a la deprivación hormonal) (50).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 2. MANEJO LOCOREGIONAL

A. MANEJO DE LA AXILA

¿Cómo se valoran los ganglios axilares?

¿Cómo se realiza el estudio histopatológico del Ganglio Centinela?

¿Cómo se maneja la axila clínicamente negativa?

¿Cómo se maneja la axila clínicamente positiva?

¿Cómo manejar la axila si la paciente va a recibir quimioterapia neoadyuvante?



¿Cómo se valoran los ganglios axilares?

ESTUDIO DE LOS GANGLIOS AXILARES

La afectación de los ganglios axilares es el factor pronóstico clásico más importante.

Linfadenectomía axilar (LA):

- Consiste en la extirpación de los niveles axilares I y II.
- Presenta una morbilidad y un deterioro de la calidad de vida importantes (linfedema y dolor posmastectomía, linfangitis...).
- Establecida como el estándar en el siglo XIX, lo sigue siendo durante la mayor parte del XX por su valor pronóstico y terapéutico, hasta que un ensayo clínico aleatorizado, el [NSABP B-04](#) (51) descarta su valor terapéutico.
- La necesidad de mantener la información pronóstica y disminuir la morbilidad lleva al desarrollo de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Biopsia selectiva ganglio centinela (BSGC):

- **Actualmente es la aproximación estándar** ante los resultados del ensayo [NSABP B-32](#) (52), que puso de manifiesto que la probabilidad de predecir el estatus del resto de la axila es superior al 95 % y la tasa de falsos negativos del 5-10 %, pero la recaída axilar menor del 1 % (entre 0,4 y 0,8 %), sin afectación en la supervivencia.
- Consiste en la inyección periareolar/peritumoral de un contraste (radioactivo, colorante o ambos) y la detección en el quirófano del primer o primeros ganglios del drenaje linfático, su extirpación y estudio para ver si están afectados.
- Presenta mucha menos morbilidad que la linfadenectomía axilar (15 al 20 % de linfedema con linfadenectomía, frente a menos de un 3 % con BSGC).

2

VER RESUMEN

2. Manejo locoregional
a) Manejo de la axila



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Cómo se realiza el estudio histopatológico del Ganglio Centinela?

Estudio histopatológico del ganglio centinela

- Debe ser intraoperatorio siempre que sea posible para evitar dos intervenciones.
- El estudio se puede realizar por:
 - Estudio de cortes por congelación. No se recomienda el uso de IHQ o RT-PCR para identificar micrometástasis ocultas, ya que se desconoce su impacto en el pronóstico y tratamiento.
 - OSNA (*One step nucleic acid amplification*).
 - Estudia el ganglio en su totalidad.
 - Solo se puede realizar en tumores que expresan CK19.

Tabla 11. Relación TNM y OSNA. *Adaptada de Bernet L. et al. (53).*

RESULTADOS	Método clásico	OSNA (n.º copias)
Macrometástasis	> 2 mm	> 5000
Micrometástasis	≤ 2 mm	De 250 a 5000
Células tumorales aisladas	< 0,2 mm	



¿Cómo se maneja la axila clínicamente negativa?

MANEJO DE LA AXILA CLÍNICAMENTE NEGATIVA

Se considera la axila clínicamente negativa o N0 clínico cuando la exploración y la ecografía axilar son negativas y tiene indicación de **realizar BSGC**.

BSGC (-):

Alta probabilidad de axila negativa. **No se realiza linfadenectomía.**

BSGC (+):

Micrometástasis:

Estudios actuales como el ensayo IBCSG 23-01 (54) indican que **no es necesaria la realización de una linfadenectomía** axilar.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Macrometástasis:

A.- Metástasis no masivas en uno o dos ganglios (+):

Más discutido es si puede evitarse la LA, ya que el estudio ACOSOG Z0011 (55), de no inferioridad, no detectó diferencias en recaída local ni supervivencia frente a LA. Por otra parte, hay que tener en cuenta que en este ensayo todas las pacientes debían cumplir lo siguiente:

- Tumores menores de 5 cm
- Cirugía conservadora (tumorectomía)
- Máximo 1 o 2 ganglios centinelas positivos sin extensión extracapsular
- Haber recibido tratamiento sistémico y radioterapia
- No tener ganglios palpables

Tabla 12. Estudio ACOSOG Z0011: recaídas, SLE y SG. *Adaptada de Giuliano A.E. et al. (55).*

ACOSOG Z0011	BSGC sola	BSGC + LA	p valor
Recaída locorregional 5 años	1,6 %	3,1 %	0,11
SG 5 años	92,5 %	91,8 %	0,25
SLE 5 años	83,9 %	82,2 %	0,14

SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; BSGC: biopsia selectiva ganglio centinela; LA: linfadenectomía axilar.

Por otra parte, el estudio AMAROS (56) de no inferioridad, que en pacientes con BSGC(+) compara la LA con la radioterapia axilar, no encuentra diferencias en el control axilar, que es excelente: la RECAÍDA axilar a los 5 años fue del 0,43 % (IC 95 % 0,00-0,92) en el grupo de linfadenectomía axilar (4/744 pacientes) y del 1,19 % (0,31-2,08) (7/681 pacientes) en el grupo de radioterapia axilar (el margen de no inferioridad era de 2).

No hubo diferencias significativas en SLE y supervivencia global entre los grupos de tratamiento.

Por todo esto, algunos autores recomiendan que en aquellas **pacientes que cumplan los criterios del ACOSOGZ0011, si tienen uno o dos ganglios centinelas (+), se pueda evitar la LA**, y en las que no cumplen esos criterios se realice una linfadenectomía.

B.- Afectación masiva, ≥ 3 GANGLIOS (+), o existe rotura capsular:

Indicación de LA.

? ¿Cómo se maneja la axila clínicamente positiva?

MANEJO DE LA AXILA CLÍNICAMENTE POSITIVA

Si existen ganglios palpables y/o confirmación de anatomía patológica (PAAF o biopsia), si la paciente no es candidata a quimioterapia neoadyuvante, **es indicación de linfadenectomía**.

? ¿Cómo manejar la axila si la paciente va a recibir quimioterapia neoadyuvante?

MANEJO DE LA AXILA Y NEOADYUVANCIA

- En las pacientes que van a recibir quimioterapia neoadyuvante, a aquellas con **cáncer de mama operable (T2-3, N0-1)** se les puede realizar **BSGC, ya sea pre o posquimioterapia**, porque la mayoría de los datos provienen de este grupo de pacientes (la seguridad y exactitud del resultado son cuestionables en tumores T4 o N2, por lo que no debe utilizarse).
- Por otra parte, la quimioterapia neoadyuvante infraestadía la axila positiva "CON TASAS DE RCp AXILAR entre un 40 y un 68% en tumores HER2 dependiente de RH (mayor en RH negativos) y prácticamente UN 35% de los casos de los triple negativos (57).
- La utilización de la BSGC pre o posquimioterapia es un tema controvertido.

AXILA NEGATIVA:

1.- BSGC prequimioterapia neoadyuvante:

Útil en axila clínicamente negativa, pero tiene los siguientes **inconvenientes**:

- Puede extirpar el único ganglio positivo, con lo que interfiere en la valoración de la quimiosensibilidad.
- Requiere dos procedimientos quirúrgicos.

2.- BSGC posquimioterapia neoadyuvante:

En la axila negativa existen múltiples estudios, y un metaanálisis de 24 ensayos evidenció que es una técnica válida para estas pacientes, con **tasas de detección del 90 % y de falsos negativos del 8 %**. Para algunos autores debería considerarse el estándar (58, 59).



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

AXILA POSITIVA:

1.- Linfadenectomía:

La actuación habitual hasta la fecha.

2.- BSGC posquimioterapia neoadyuvante:

En la axila positiva documentada, la realización de BSGC podría permitir evitar la LA (60) en aquellas pacientes con RC en axila, sobre todo en HER2 positivo y triple negativo.

Tres estudios prospectivos aleatorizados: ACOSOG Z1071 (61), SENTINA (62) y SN FNAC (63) objetivaron tasas de detección ligeramente menores que en la pre-QT (entre el 80 y el 93 % vs. el 95 %), mientras que la tasa de falsos (-) fue de entre el 9,6 y el 13 %, pero afectadas predominantemente por el número de ganglios centinelas extirpados.

Tabla 13. Resultados de los estudios ACOSOG, SN FNAC y SENTINA. Creada por el autor.

Pacientes con axila (+) y realización de BSGC tras QT neoadyuvante

	ACOSOG Z1071 (61)	SENTINA (62)	SN FNAC (63)
N.º Pacientes	756	592	153
Falsos (-) con 1 GC	31,5 %	24,3 %	18,2 %
Falsos (-) con ≥ 2 GC	12,6 %	18,5 %*	4,9 %
Falsos (-) con 2 trazadores	10,8 %	8,6 %	5,2 %
Falsos (-) con 1 trazador	20,3 %	16 %	16 %

GC: ganglio centinela. *Solo dos ganglios centinela

El estudio ACOSOG Z1071 mostró que la tasa de falsos negativos (TFN) de la BSGC tras la quimioterapia neoadyuvante y al menos dos ganglios centinela identificados era del 12,6 %, y aunque estos datos sugieren que no parece segura la BSGC tras la neoadyuvancia, se identifican factores importantes que influyen en la TFN, siendo significativamente más baja cuando se utilizan dos marcadores y con mayor número de GC identificados.

Ante estas tasas de falsos negativos tan altas, **no se considera un procedimiento estándar**, aunque algunos autores encuentran una reducción de esta tasa hasta 2 % si se realizan las siguientes recomendaciones (18):

- Marcar con clip los ganglios (+) confirmados con AP antes de la quimioterapia.
- Utilizar dos agentes de marcado (radioisótopo y colorante).
- Identificar y extirpar dos o más ganglios más los marcados con clip.
- Considerar realizar en este caso IHQ y, si todo es negativo (ni siquiera hay N0 i+), no realizar linfadenectomía. En caso de micrometástasis tras BSGC tras quimioterapia neoadyuvante, debería completarse la linfadenectomía.



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

B. CIRUGÍA

- ¿Qué opciones quirúrgicas de la mama existen?
- ¿En qué consiste la conservación de la mama?
- ¿Cuándo no se puede realizar la cirugía conservadora?
- ¿Cómo valorar los bordes quirúrgicos y qué hacer si están afectados?
- ¿Cuándo se realiza la mastectomía y que tipos hay?
- ¿Cómo y cuándo realizar la reconstrucción de la mama?

? ¿Qué opciones quirúrgicas de la mama existen?

Las dos intervenciones que se realizan son:

- **Cirugía conservadora**
- **Mastectomía**

? ¿En qué consiste la conservación de la mama?

CIRUGÍA CONSERVADORA (CC)

Es la recomendada como primera opción en las guías ESMO(20). En general es aplicable en tumores de hasta 3 cm y consiste en la extirpación del tumor sin llevarse excesivo tejido glandular normal; debe ir seguida de radioterapia (RT) para erradicar la posible enfermedad residual.

- El objetivo es ser una intervención equivalente a la mastectomía, con bajas tasas de recaída local y con un resultado cosmético aceptable.
- Todos los datos existentes, incluidos seis estudios aleatorizados y el metaanálisis de Oxford comparando CC con mastectomía, objetivan supervivencias equiparables (64).
- Se utiliza la **tumorectomía amplia**.

VER RESUMEN

- 2. Manejo locoregional
- b) Cirugía. Tipos de cirugía:
Cirugía conservadora



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

? ¿Cuándo no se puede realizar la cirugía conservadora?

Contraindicaciones

Las contraindicaciones para este tipo de cirugía son:

- Márgenes afectos persistentes tras unos intentos razonables de ampliación.
- Enfermedad multicéntrica o microcalcificaciones malignas difusas que la sugieren.
- Radioterapia previa (no se podrá irradiar) o embarazo.
- Contraindicaciones relativas:
 - Relación tamaño tumoral/tamaño de la mama
 - Esclerodermia y otras enfermedades reumáticas (toxicidad cutánea a la radioterapia)

? ¿Cómo valorar los bordes quirúrgicos y qué hacer si están afectos?

Bordes quirúrgicos

Márgenes libres:

No hay un consenso sobre qué distancia del tumor al margen de resección es necesaria para considerarlo libre, y aunque inicialmente se hablaba de 2 mm como margen libre de tumor microscópico, sin embargo, márgenes inferiores a 1-2 mm no modifican la supervivencia (65).

La revisión del panel de expertos de SSO/ASTRO en 2014 indica que el estándar para considerar un margen libre es **que no haya células tumorales adyacentes a cualquier borde o superficie de la pieza marcada con tinta**, que es el método que utiliza el cirujano para señalar los bordes de resección (66). En el caso de carcinoma in situ es preferible un margen de más de 2mm (60, 67-69).

Márgenes afectos:

La existencia de márgenes microscópicamente infiltrados implica un **aumento del riesgo de recidiva al doble**, y este aumento del riesgo no se elimina ni se reduce con una sobreimpresión de radioterapia, administración de terapia sistémica (endocrina, quimioterapia, terapia biológica) o biología favorable (66), aunque no modifica la supervivencia.

Por lo tanto, cuando existen márgenes afectos **se recomienda realizar ampliación quirúrgica de los mismos hasta conseguirlos libres**. Solo se indica sobreimpresión con radioterapia en caso de bordes irreseccables (Ej. borde profundo/pectoral).

? ¿Cuándo se realiza la mastectomía y qué tipos hay?

MASTECTOMÍA

Los tipos de mastectomía son:

Mastectomía simple:

Es la intervención estándar de las mastectomías y consiste en **la extirpación completa de la mama y fascia del pectoral mayor**. Se denomina mastectomía radical modificada (MRM) cuando además incluye linfadenectomía axilar homolateral de niveles I y II.

Mastectomía ahorradora de piel/subcutánea:

- Incluye extirpación de todo el parénquima mamario, la piel por encima del tumor y cualquier cicatriz de biopsia. El procedimiento inicial también incluía la extirpación del complejo areola/pezón, aunque la experiencia actual indica que en pacientes seleccionadas (tumores periféricos y T1) podría preservarse, pero hay que tener en cuenta que esto significa dejar tejido mamario (un 5 %).
- La preservación de la piel de la mama y el bolsillo inframamario permite mucho mejores resultados cosméticos.
- Los datos actuales no apoyan un aumento del riesgo, pero estos datos son limitados (70).
- Algunos cirujanos la utilizan en estadios I y II con reconstrucción inmediata y en casos de mastectomías profilácticas.
- No precisan irradiación posterior complementaria.

? ¿Cómo y cuándo realizar la reconstrucción de la mama?

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

Las tasas de reconstrucción mamaria están aumentando de forma importante, en parte por el cambio de actitud tanto de las mujeres con cáncer de mama como de los médicos, así como el reconocimiento de los beneficios psicosociales obtenidos. En general, son las intervenciones de tipo mastectomía las que son susceptibles de reconstrucción, ya que la cirugía conservadora normalmente no lo requiere. Las guías ESMO indican que debe ser propuesta a todas las mujeres que requieren mastectomía (27).

Existen dos opciones:

- Implantes/prótesis
- Tejido propio: con colgajos (*flaps*) abdominales o dorsales

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

La reconstrucción puede ser:

- **Inmediata:** Parece no tener un impacto oncológico negativo y tiene la ventaja del beneficio emocional de reducir el impacto de perder el pecho. En la parte negativa, están las potenciales complicaciones de la mastectomía (infección, pérdida de piel) y de la radioterapia, si se precisa, que puede aumentar el grado de fibrosis, lo que influye negativamente en el resultado cosmético. La única razón que contraindica la reconstrucción inmediata es el carcinoma inflamatorio.
- **Diferida:** A partir de los seis meses de finalizar el tratamiento. También se plantean intervenciones correctoras de defectos parciales (*lipofilling...*)

C. RADIOTERAPIA

¿Qué beneficios tiene la radioterapia adyuvante?

¿Cómo valoro si una paciente requiere radioterapia?

¿Se puede omitir la radioterapia en pacientes con cirugía conservadora?

¿Cuándo irradiar a las pacientes con mastectomía?

¿Cambia la indicación de radioterapia si la paciente ha recibido quimioterapia neoadyuvante?

¿Cuándo dar sobreimpresión?

¿Cuáles son los tipos y dosis de la radioterapia?

¿Qué beneficios tiene la radioterapia adyuvante?

BENEFICIOS

El metaanálisis de Oxford puso de manifiesto que la radioterapia tras cirugía conservadora o mastectomía **disminuye la recaída locorregional y mejora la supervivencia** (71).

¿Cómo valoro si una paciente requiere radioterapia?

INDICACIONES DE LA RADIOTERAPIA

Hay que valorar el tipo de cirugía (cirugía conservadora o mastectomía) y el riesgo de recidiva locorregional (hallazgos en el estudio de anatomía patológica a nivel ganglionar y el estado de los bordes):



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- IND
- AUT
- PRO
- TUT
- ABR
- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09
- BIB
- RES
- ANE

A. Cirugía conservadora:

Indicación de radioterapia. Tasa de recidivas locales semejante a la mastectomía.

? ¿Se puede omitir la radioterapia en pacientes con cirugía conservadora?

- **Mujeres mayores de 70 años, pT1, RH(+):** Un **metaanálisis de cinco estudios aleatorizados publicado en *Annals of Surgical Oncology* (72)** pone de manifiesto en estas pacientes un ligero aumento de la recaída local (6,5 vs. 2,2 %), pero sin impacto en la recaída a distancia ni en la supervivencia global (SG).
- De la misma manera, **el ensayo Prime II (73)** también objetiva en mujeres ≥ 65 años con tumores T1-2 (hasta 3 cm) N0, RH(+) un ligero aumento de recaída local (3,2 vs. 0,8 %), pero sin afectar la supervivencia. Este efecto, se da sobre todo en pacientes con poca expresión de RH.
- Por todo esto, parece razonable **que en mujeres de estas características pudiera obviarse la radioterapia: mujeres > 70 años, RH(+) y tratamiento con hormonoterapia adyuvante.**

B. Radioterapia posmastectomía inicial:

Desde la [actualización del metaanálisis de Oxford](#) en 2014, se considera la RT posmastectomía en pacientes con afectación ganglionar (incluidos uno a tres ganglios), ya que el metanálisis objetivó una falta de beneficio en SLP y SG para las pacientes N0, pero un beneficio claro para todas las pacientes con ganglios positivos (71).

Tabla 14. Metaanálisis de Oxford. Mortalidad y recaídas en mujeres de uno a tres ganglios positivos con mastectomía. Basada en Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. (71).

1.ª recurrencia locoregional			Cualquier 1.ª recurrencia*			Mortalidad por Ca Mama**		
	%	p	% ¹	p	Riesgo relativo	% ²	p	Riesgo relativo
NO RT	20,3	-	45,7	-		50,2		
RT	3,8	< 0,00001	34,2	0,00006	0,68 (IC 95 % 0,57 - 0,82)	42,3	0,01	0,80 (IC 95 % 0,67 - 0,95)

1 % a los 10 años 2 % a los 10 años *Ganancia de 11.5 % a los 10 años **Ganancia del 7.9 % a los 20 años

? ¿Cuándo irradiar a las pacientes con mastectomía?

Según la actualización de las [guías ASTRO](#) presentadas en el San Antonio Breast Cancer Symposium 2017, es indicación de RT posmastectomía:

- N0: Todos los tumores T4.
- Pacientes pN2-3
- Márgenes infiltrados no resecables

En cuanto a los pacientes pN1, indica que los ensayos objetivan una disminución de la recaída locoregional y de la mortalidad, pero que la indicación debe sentarse en un comité multidisciplinar y de acuerdo con las características de los pacientes, valorando riesgos, factores de riesgo (**Tabla 15**) y beneficios. Lo mismo sucede en el caso de los pacientes con tumores pT3 con algún factor de riesgo.

Por otra parte no existe evidencia ni a favor ni en contra de la RT si la biopsia del ganglio centinela es positiva y no se realiza linfadenectomía.

Tabla 15. Factores de riesgo. [Guías Astro](#).

RIESGO recaída locoregional	BAJO (< 10 %)	INTERMEDIO / ALTO (>10-20 %)
Edad		< 40 años
Grado	1-2	3
Invasión vasculo-linfática	No	Si
Histología	Ductal	Lobulillar



¿Cambia la indicación de radioterapia si la paciente ha recibido quimioterapia neoadyuvante?

C. Radioterapia posmastectomía tras quimioterapia neoadyuvante:

La evidencia actual indica que hay que irradiar en el estadio III inicial aunque haya una respuesta completa, y también en los tumores T3.

No hay evidencia en el beneficio de la radioterapia en los N1 de inicio que tras la quimioterapia son N0, por lo que se irradian, a la espera de los resultados de ensayos clínicos en marcha (NSABP B51 (74), ALLIANCE A011202 (75) (aún pendiente de los resultados)).

*En conclusión: **hay que irradiar en función del estadio previo a la quimioterapia***



¿Cuándo dar sobreimpresión?

D. Sobreimpresión (boost):

El seguimiento a 20 años del **ensayo fase III de la EORTC** (76, 77) sigue evidenciando una disminución de las recaídas sin efecto sobre la supervivencia y mayor toxicidad en forma de fibrosis, pero cuando se analiza por grupos de edad se ve que las mujeres jóvenes presentan mayor beneficio.

Tabla 16. Recaídas EORTC 10801. *Basada en Bartelink H. et al. (77).*

Grupo Edad	Boost	No boost	Hazard Ratio	p
≤ 40 años	71 recurrencias	41 rec.	0,56 (IC 99 % 0,34 - 0,92)	0,003
41-50 años	108 recurrencias	74 rec.	0,66 (IC 99 % 0,45 - 0,98)	0,007
51-60 años	100 recurrencias	64 rec	0,69 (IC 99 % 0,46 - 1,04)	0,020
> 60 años	75 recurrencias	57 rec	0,66 (IC 99 % 0,42 - 1,04)	0,019

Las guías ASTRO actualizadas en 2018 (78) recomiendan su utilización cuando se cumpla alguno de los siguientes criterios:

- Mujeres menores de 50 años
- Mujeres entre 51 y 70 años con tumores de alto grado
- Márgenes positivos

Podría obviarse en mujeres > 70 años con tumores RH(+), G1/2 con márgenes > de 2 mm.



¿Cuáles son los tipos y dosis de la radioterapia?

DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

A. Fraccionamiento estándar:

Radioterapia externa

- Acelerador lineal (o cobaltoterapia).
- Dosis de 45-50 Gy con fraccionamiento de 2 Gy/día durante 5 semanas.

Sobreimpresión o "Boost"

- Electrones (radioterapia externa): 5-8 sesiones hasta alcanzar 56/66 Gy de dosis total
- Braquiterapia:
 - Alta tasa (1 sesión)
 - Baja tasa (ingreso de 2 días)

Hipofraccionamiento:

- Permite acortar la duración del tratamiento a tres semanas.
- En mujeres con cáncer de mama invasivo que reciben radioterapia de mama entera con inclusión o no de la axila inferior, se recomiendan dosis de 4000 cGy en 15 fracciones o 4250 en 16 fracciones(78). Los ensayos aleatorizados de hipofraccionamiento con resultados a más de 10 años demuestran **la equivalencia con el estándar (79) siendo una alternativa segura y efectiva**. 2 metanálisis (80, 81) demuestran que **no existen diferencias en recaída locoregional, supervivencia ni resultado estético a largo plazo y se relaciona con menor toxicidad aguda**. La dosis recomendada por fracción sería la de 2.5 - 3.0 Gy.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

B. Irradiación parcial de la mama (IPM):

- Es la irradiación solo de la parte de la mama donde se localizaba el tumor.
- Es **una aproximación en investigación**: los últimos estudios aleatorizados muestran una tasa de recurrencia local baja pero significativamente mayor que la de la irradiación total (4,4 vs. 0,4 y 3,3 vs. 0,3 %) y estos datos se confirman en un **metaanálisis (82)**. Existen ensayos aleatorizados en marcha que le darán a la IPM su verdadero papel.
- Se realiza de forma perioperatoria, generalmente con braquiterapia de alta tasa.
- La actualización de los criterios de la ASTRO, presentada en el congreso de San Antonio de 2017, consensua que se puede utilizar en pacientes seleccionados de buen pronóstico que cumplen los siguientes [criterios](#):
 - Mujeres ≥ 50 años
 - Sin mutación BRCA 1/2
 - CDI (no Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI))
 - T1 y Tis (CDIs)
 - No multicéntrico. Multifocal sí, pero $<$ de 2 cm globalmente
 - Márgenes libres $>$ 2 mm
 - Cualquier grado pero sin infiltración vasculo-linfática
 - RH positivos
 - Ganglios negativos (pN0)
 - No indicación de quimioterapia neoadyuvante

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 3. CARCINOMA *IN SITU* Y QUIMIOPREVENCIÓN

A. CARCINOMA *IN SITU*

¿Qué es el carcinoma lobulillar *in situ* y cuál es su tratamiento?

¿Qué es el carcinoma ductal *in situ*?

¿Cuál es el tratamiento quirúrgico del carcinoma ductal *in situ*?

¿Cuándo debe hacerse tratamiento radioterápico y hormonoterápico en el carcinoma *in situ*?

¿Qué es el carcinoma lobulillar *in situ* y cuál es su tratamiento?

CARCINOMA LOBULILLAR *IN SITU*

El carcinoma lobulillar *in situ* debe considerarse como un factor de riesgo de desarrollar un carcinoma de mama. Este riesgo es de un 21 % a los 15 años, raramente se trata de carcinomas infiltrantes (5 %) y su supervivencia es del 99 % (83).

El carcinoma lobulillar *in situ* presenta características clínicas, morfológicas y moleculares que lo distinguen del carcinoma ductal *in situ*. Sin embargo, en la nueva clasificación de la OMS es un tipo de neoplasia lobular.

Tratamiento

En este contexto, la administración de tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años ha demostrado reducir el riesgo global de desarrollar cáncer invasivo en un 49 % (HR 0,51; IC 95 % 0,39-0,66) (84, 85).

También los inhibidores de la aromatasa han demostrado beneficio en este contexto en pacientes posmenopáusicas. Es el caso de:

- Exemestano en caso de factores de riesgo (hiperplasia ductal con atipia, hiperplasia lobulillar con atipia, carcinoma lobulillar *in situ* o carcinoma ductal *in situ* tratado con mastectomía), demostró una reducción en la incidencia anual de cáncer de mama invasivo de un 65 % (0,19 % vs. 0,55 %; HR 0,35; p=0,002) (86) (Figura 1).

VER RESUMEN

3. Carcinoma *in situ* y quimiopreención

a) Carcinoma *in situ*.



3

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

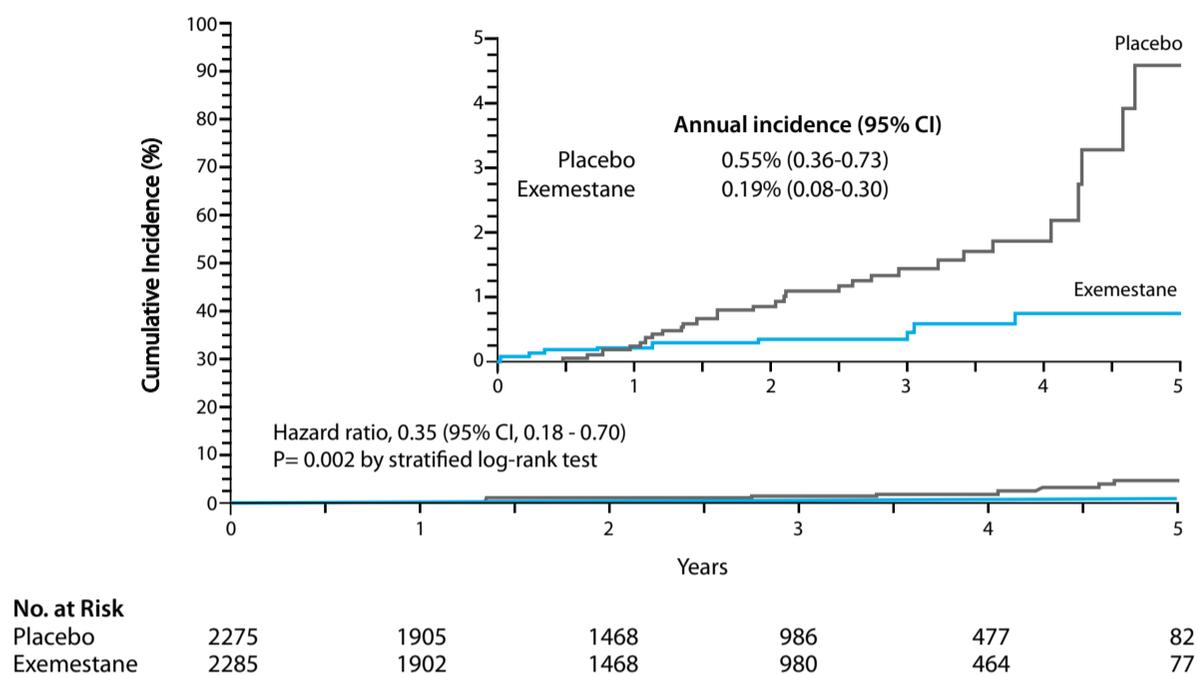
09

BIB

RES

ANE

Figura 1. Incidencia acumulada de carcinoma de mama invasivo. Basada en Goss P.E et al. (86).



- También el anastrozol durante cinco años ha demostrado beneficios en la disminución del riesgo de incidencia de cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas de alto riesgo (a un seguimiento de cinco años, 2 % en el grupo de anastrozol vs. 4 % en el de placebo, HR 0,47, P: 0,0001) (87).

Existe una variante pleomórfica del carcinoma lobulillar *in situ*, en la que se recomienda que el tratamiento sea el mismo que en el Carcinoma ductual *in situ* (CDIS), en cuanto a la indicación de cirugía (88).



¿Qué es el carcinoma ductal *in situ*?

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Diagnóstico e incidencia

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) constituye un 20-30 % de los diagnósticos de cáncer cada año, y frecuentemente se diagnostica por la mamografía de cribado poblacional. Los datos preliminares muestran un aumento en las tasas de detección de carcinoma *in situ* del 20 % al 30 % a través de los programas de cribado de población en España, siendo la única variable que ha cambiado durante ese período la incorporación de la mamografía digital.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Dependiendo del grado de atipia nuclear, la presencia de necrosis, la actividad mitótica y la presencia de microcalcificaciones, el CDIS se divide en tres grados:

- **Bajo grado.** Se caracteriza por una proliferación homogénea de células con núcleos redondos de tamaño uniforme, un ligero aumento en la relación núcleo-citoplasma (relación de Carolina del Norte), un nucléolo que no es muy evidente y la mitosis ocasional.
- **Grado intermedio.** Muestra características intermedias entre las que se encuentran las de los tipos anteriores. Como se ha mencionado anteriormente, en la reciente revisión de la OMS, los casos de bajo grado nuclear con necrosis son también diagnosticados de carcinoma ductal *in situ* de grado intermedio.
- **Alto grado.** Se caracteriza por células con alta atipia nuclear: los núcleos son grandes y pleomórficos con un patrón de cromatina gruesa. La mitosis es generalmente abundante y la necrosis es común, aunque ninguna de estas dos variables es esencial para el diagnóstico.

Tabla 17. Índice pronóstico de Van Nuys. *Adaptada de Silverstein M.J. et al. (89).*

ÍNDICE	1	2	3
Tamaño	≤ 15 mm	16-40 mm	> 40 mm
Margen de resección	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
Grado	1-2 sin necrosis	1-2 sin necrosis	Grado 3
Edad del paciente	> 60	40-60	< 40

El índice de Van Nuys se calcula con la suma de los valores de cada categoría. El resultado final estará entre 4 y 12 puntos. El índice pronóstico de Van Nuys es una herramienta de uso común para el enfoque terapéutico del carcinoma ductal *in situ*. La edad de la paciente, el tamaño del tumor, los márgenes del tumor y el grado histológico se utilizan con el fin de estratificar a los pacientes en tres grupos relacionados con el riesgo de recidiva local: riesgo bajo, intermedio y alto (89). Sin embargo, pese a su utilidad, se trata de un índice solo validado de forma retrospectiva y, por tanto, con un valor limitado.

El riesgo de desarrollar un cáncer de mama tras el diagnóstico de un CDIS es bajo.

Se trata de una enfermedad heterogénea, los objetivos futuros se basan en la individualización del tratamiento, evitando el sobret ratamiento en los casos de bajo riesgo y ajustando el tratamiento en los casos de alto riesgo.

En este sentido, diferentes estudios han evaluado biomarcadores moleculares para predecir la recurrencia después de un diagnóstico de CDIS, en varias cohortes de CDIS; sin embargo, ninguno está en la práctica clínica, principalmente debido a una combinación de falta de validación en cohortes independientes y/o bajo valor predictivo. La mayoría de los estudios realizados tienen poca potencia para la detección precisa del valor predictivo (90, 91). Así, se han evaluado diferentes marcadores por inmunohistoquímica, siendo algunos de los candidatos con mayor evidencia HER2, COX2, Ki67 (> 10% de células positivas) y p16. (92-94)

También la firma genética OncotypeDX se ha evaluado para su predicción del riesgo de recurrencia del CDIS. OncotypeDX fue evaluado en dos cohortes. En ambas, OncotypeDX demostró un valor pronóstico en los análisis multivariados, sin embargo, el grupo de bajo riesgo todavía tenía una probabilidad de recurrencia de 10 a 13 % a los 10 años. Ningún estudio pudo demostrar ninguna diferencia en el resultado entre los grupos de riesgo intermedio y alto. Sin embargo, estos estudios presentan limitaciones importantes como son: solo pudieron ser evaluados 50% de los pacientes de cada cohorte, los datos clínicos patológicos eran incompletos, y los datos procedían de cohortes retrospectivas antiguas (1994-2003), desde las que se han producido importantes avances en técnicas quirúrgicas y de radioterapia (94, 95). En un estudio posterior, Rakovitch *et al.* también evaluó el efecto predictivo de Oncotype en el beneficio de la radioterapia. El grupo de bajo riesgo no se benefició mucho de la adición de radioterapia, mientras que los grupos de mayor riesgo sí se beneficiaron (94).

En definitiva, la biología del CDIS todavía no se comprende bien. El CDIS no es una sola enfermedad, sino que varía según el estado hormonal, el estado del receptor del factor de crecimiento, la tasa de proliferación y las características genéticas. En particular, es necesario dilucidar mejor la interacción de todos estos factores con el microambiente en el inicio de la neoplasia y en la progresión a la enfermedad invasiva



¿Cuál es el tratamiento quirúrgico del carcinoma ductal *in situ*?

Tratamiento

En la mayoría de los casos, la cirugía conservadora de la mama, la radioterapia y el tratamiento hormonal constituyen el tratamiento de elección en el carcinoma intraductal.

Cirugía conservadora vs. mastectomía

La posibilidad de conservar la mama depende del tamaño del tumor y la relación entre el tamaño del tumor y el volumen del pecho del paciente.

Existen, sin embargo, algunos casos en los que la cirugía conservadora no estará indicada y se realizará una mastectomía, como son:

- La existencia de un carcinoma ductal *in situ* multifocal
- La alta probabilidad de un resultado estético pobre debido a un tumor grande en una mama pequeña
- El deseo de la paciente de someterse a una mastectomía
- Índice pronóstico USC/ Van Nuys 10, que implica alto riesgo de recurrencia pese a la radioterapia adyuvante
- Dos primeros trimestres de embarazo

Aunque la cirugía conservadora constituye la opción más frecuente, algunos estudios sugieren un incremento de la mastectomía, así como de la mastectomía contralateral profiláctica, en especial en mujeres más jóvenes, en presencia de comorbilidades y alto grado tumoral. Algunos estudios también relacionan este hecho con la posibilidad de realizar una reconstrucción inmediata de alta calidad (96, 97).

Márgenes de resección

Los márgenes de resección constituyen el factor predictivo más importante de recidiva local; esta recidiva será en forma de carcinoma intraductal en un 50 % de los casos, pero en el otro 50 %, en forma de carcinoma infiltrante. Existe controversia acerca de la definición de margen libre en el caso del carcinoma ductal *in situ*. Según las guías *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, los márgenes < 1 mm se consideran inadecuados; los márgenes > 10 mm se consideran adecuados (pero posiblemente excesivos). Los márgenes a < 1 mm de la pared torácica o de la piel no obligan a hacer una nueva ampliación quirúrgica, pero sí a valorar una mayor dosis de radioterapia local. Algunas recomendaciones, como las de St. Gallen, consideran que la ausencia de tinta china en el tumor debe ser criterio suficiente para la no ampliación de los márgenes de resección (98).

Un metaanálisis con un total de 12 estudios retrospectivos y 2902 pacientes con un seguimiento medio de 86,4 meses, evaluó la recidiva local tras la mastectomía por carcinoma *in situ*. Los autores encontraron que el rango de recidivas locales es de un 5,3% en caso de márgenes cercanos o positivos frente a un 1,6% en caso de márgenes libres, siendo el 93,7% de recidivas tumores invasivos. Los autores concluyeron que el estado de los márgenes de resección tiene un gran impacto en la recidiva local. Sin embargo, la tasa de recurrencia fue insuficiente para justificar una recomendación de radioterapia postmastectomía en pacientes con márgenes positivos o cercanos (85).

Ganglio centinela

En general, la disección axilar no está indicada en el tratamiento del carcinoma ductal *in situ*, pero sí la realización de la biopsia del ganglio centinela en caso de que exista alto riesgo de áreas de infiltración en la pieza quirúrgica. Así, se considera su realización en los siguientes casos (99):

- CDIS tratados con mastectomía,
- CDIS con focos de microinvasión en el análisis anatomopatológico,
- CDIS de gran tamaño (≥ 5 cm) y en CDIS de alto grado.

¿Cuándo debe hacerse tratamiento radioterápico y hormonoterápico en el carcinoma *in situ*?

Radioterapia

En general, la radioterapia adyuvante está indicada tras la cirugía conservadora de un carcinoma *in situ* dado que disminuye significativamente el riesgo de eventos mamarios ipsilaterales, *in situ* o invasivos, lo que sustenta su papel establecido en pacientes con carcinoma ductal *in situ* (CDIS). A la espera de resultado de estudios en seguimiento se recomienda agregar *boost* en lecho tumoral a la irradiación de toda la mama en presencia de características clínico-patológicas adversas, y se respalda el uso de esquemas de fraccionamiento de la dosis de toda la mama con hipofracción moderada.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Radioterapia hipofraccionada

Algunos estudios evalúan el papel de la radioterapia hipofraccionada en el tratamiento del carcinoma *in situ*. Así, el estudio internacional, aleatorizado, fase III BIG 3- 07/ TROG 07.1, incluyó 1608 pacientes con CDIS de no bajo riesgo sometidas a cirugía conservadora, siendo aleatorizadas a recibir un *boost* en lecho tumoral (16 Gy en 8 fracciones diarias) o no; tras radioterapia convencional (50Gys en 25 fracciones diarias) o hipofraccionada (42.5 Gy en 16 fracciones diarias). Los resultados comunicados, aun no publicados, con una mediana de seguimiento de 6,6 años, muestran que el *boost* redujo significativamente la recurrencia local, pero no hubo diferencias en las recurrencias locales entre los grupos de irradiación mamaria total convencionalmente fraccionada e hipofraccionada (100). En cuanto a los resultados cosméticos, la administración del *boost* se asoció con un riesgo > 2 veces mayor de deterioro cosmético ($P < 0,001$), y la irradiación hipofraccionada de toda la mama logró una estética a los 3 años estadísticamente similar en comparación con la irradiación convencional de toda la mama ($P \geq 0,18$). Además, el impacto cosmético adverso del refuerzo no se asoció significativamente con los programas de fraccionamiento de la dosis para toda la mama (interacción $P \geq 0,30$)(100).

El estudio fase III de no inferioridad DBCG HYPO trial comparó la administración de dosis de radioterapia de 50 Gy en 25 fracciones frente a 40 Gys en 15 fracciones en pacientes sin afectación ganglionar o carcinoma in situ. Los resultados de seguimiento no muestran diferencias en riesgo de recidiva locorregional a nueve años . La terapia de 40 Gys no presentó peores resultados que la terapia estándar (89).

Irradiación parcial de la mama

La irradiación parcial de la mama después de la cirugía conservadora permite integrar un volumen objetivo reducido limitado al lecho del tumor primario y la aceleración segura del tratamiento de radiación, generalmente en una semana o menos, para mejorar la comodidad de la atención. Por ello, también se ha evaluado en el CDIS.

El ensayo aleatorizado NSABP B-39/RTOG 0413 comparó la irradiación mamaria parcial acelerada con la irradiación mamaria fraccionada convencionalmente después de una cirugía conservadora de mama fue principalmente un ensayo de cáncer de mama invasivo, pero incluyó a 1031 pacientes (24 %) con CDIS. Aunque la irradiación mamaria parcial no cumplió con los criterios de equivalencia con la irradiación mamaria total en el control de las recurrencias locales, la diferencia absoluta en las tasas de recurrencia local a 10 años fue baja (4,6 % frente a 3,9 %) (101).

El ensayo RAPID asignó al azar a 2135 pacientes, incluidos 381 pacientes con CDIS, a irradiación mamaria parcial basada en haz externo adyuvante (38,5 Gy en 10 fracciones administradas dos veces al día durante 5 a 8 días) o irradiación mamaria total (31). Aunque los resultados mostraron que la irradiación parcial de la mama no era inferior a la irradiación total de la mama en la prevención de la recurrencia local; la irradiación parcial se asoció con un aumento de la toxicidad moderada y efectos cosméticos adversos.

Dado que los datos publicados que respaldan el uso de la irradiación mamaria parcial adyuvante en pacientes con DCIS de bajo riesgo son limitados, su aplicación fuera del estudio debe limitarse a pacientes de bajo riesgo definidos por las pautas internacionales y nacionales.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

¿Se puede omitir la radioterapia?

Es posible que las pacientes de bajo riesgo no obtengan beneficios clínicamente significativos de la radioterapia y se están realizando investigaciones sobre perfiles moleculares para mejorar la precisión del pronóstico y guiar la omisión segura de la radioterapia después de la cirugía conservadora de la mama. Sin embargo, la definición de este subgrupo es controvertida.

El metanálisis del grupo EBCTCG definió un subgrupo potencialmente favorable en función del tamaño del tumor < 20 mm, grado nuclear bajo y márgenes quirúrgicos negativos, pero no identificó un subgrupo de pacientes de bajo riesgo. En este subgrupo de 291 pacientes, las tasas de eventos mamarios ipsilaterales a 10 años fueron del 30,1 % sin radioterapia adyuvante y del 12,1 % con irradiación mamaria total (102).

El ensayo E5194 del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) evaluó de forma observacional la realización de cirugía conservadora sin radioterapia en dos cohortes de pacientes con CDIS. A pesar de la selección de pacientes con características favorable, las tasas de recurrencia local fueron del 14,4% en la primera cohorte y del 26,6% en la segunda, observando un incremento de las recurrencias durante los 12 años sin llegar a una meseta. Estos datos respaldan el uso rutinario de la radioterapia, en especial en pacientes de alto grado (103, 104).

Así, el estudio RTOG 9804 aleatorizó a 636 pacientes intervenidas de carcinoma *in situ*, de grado intermedio o bajo, con un tamaño menor a 2,5 cm, con márgenes negativos, a recibir radioterapia postoperatoria versus observación. Con un seguimiento de 7 años, el 6,7 % del grupo de observación presentó recidiva local, mientras que solo un 0,9 % del grupo de radioterapia (105). El estudio se cerró precozmente por la falta de reclutamiento. Con una mediana de seguimiento de 13,9 años, la incidencia acumulada de 15 años de recurrencia local, invasiva o *in situ*, fue del 7,1 % (IC del 95 %, 4,0-11,5) en todo el grupo de irradiación mamaria frente al 15,1 % (95 % IC, 10,8-20,2) en el grupo sin radiación ($P=0,0007$; $HR=0,36$; IC 95%, 0,20 a 0,66). La incidencia acumulada correspondiente de recidiva local invasiva fue del 5,4 % (IC del 95 %, 2,7-9,5) con radioterapia frente al 9,5 % (IC del 95 %, 6,0-13,9) sin radiación ($P=0,027$; $HR=0,44$; IC del 95 %, 0,21-0,91)(106).

Tras este estudio, el estudio de fase III de no inferioridad EORTC 1401/BOOG 2014-04, investiga la actitud frente al carcinoma *in situ* de bajo riesgo, comparando vigilancia frente a solo cirugía conservadora, y cirugía conservadora seguida de radioterapia frente a solo cirugía conservadora.

Diferentes ensayos aleatorios han demostrado una disminución de la tasa de recidiva local en un 50% con radioterapia después de la cirugía conservadora de la mama, pero ninguno de los ensayos ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia. La siguiente tabla recoge los resultados de los estudios aleatorizados de primera generación que comparaban la tumorectomía con o sin radioterapia.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 18. Resultados comparativos de la tumorectomía con o sin radioterapia. *Basada en Lebeau A. et al. (107).*

Table 1. First-generation randomized trials comparing lumpectomy with and without radiation therapy

	NSABP B-17 [9, 15]		EORTC 10853 [10]		SweDCIS [11*, 26]		UK/ANZ DCIS [12, 27]	
Study period	1985-1990		1986-1996		1987-1999		1990-1998	
Follow-up	17.25		15.8		17.4		12.7	
Included patients	813		1010		1046		1030	
No RT	403		503		533		508	
RT	410		507		526		522	
Mammographic detection (%)	80.6		71.6		79		>90	
Central pathology review (%)	76.5 [15]		85.5		25.9		72.3	
Negative margins required	Yes		Yes		No		Yes	
Margins free (%) ^a	82.8		74.6		NR		69.1	
RT dose	50Gy/25fr		50Gy/25fr		50-54Gy/25-27fr		50Gy/25fr	
Boost	-		10Gy/5fr (5% of patients)		-		-	
	No RT	RT	No RT	RT	No RT	RT	No RT	RT
Local recurrences								
Total (%)	35	19.8	30	17	31.7	17.7	19.4	7
Invasive (%)	19.6	10.7	14.9	9.5	14.2	10.5	9.1	3.3
<i>In situ</i> (%)	15.4	9	15.1	7.5	17.5	7.2	9.7	3.8
Contralateral breast cancer (%)	7.9	9.3	7	10	9.2	12.7	4.1	3.3
Overall survival at 15 years (%)	84.2	82.9	87.8	87.6	73 ^b	77.2 ^b	90 ^c	88.2 ^c

EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; RT, postoperative radiotherapy; SweDCIS, Swedish Ductal Carcinoma *in Situ*; UK/ANZ DCIS, United Kingdom, Australia, and new Zealand Ductal Carcinoma *in Situ*.

^aConfirmed by central pathology.

^bAt 20 years.

^cAt 12.7 years

9. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):478-88.

10. Donker M, Litiere S, Werutsky G, Julien JP, Fentiman IS, Agresti R, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma *In Situ*: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4054-9.

11. Wärnberg F, Garmo H, Emdin S, Hedberg V, Adwall L, Sandelin K, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma *in situ*: 20 years follow-up in the randomized SweDCIS Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3613-8.

12. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma *in situ*: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(1):21-9.

15. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer.* 1999;86(3):429-38.

26. Ringberg A, Nordgren H, Thorstensson S, Idvall I, Garmo H, Granstrand B, et al. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma *in situ* of the breast--results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer.* 2007;43(2):291-8.

27. Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, Cuzick J, Forbes JF, Bishop H, et al. A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *Br J Cancer.* 2010;103(1):94-100.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Por otra parte, el estudio RTOG 9804 incluyó a 636 pacientes con carcinoma *in situ* de buen pronóstico tratadas con tamoxifeno con o sin radioterapia. Nuevamente la radioterapia se asoció a una reducción del riesgo de recidiva (105).

Viani *et al.* publicaron un metaanálisis (108) donde se confirma que:

- La adición de la radioterapia reduce el riesgo de recidiva local en un 60 %.
- Las pacientes de alto grado y con márgenes positivos obtienen un mayor beneficio de la radioterapia.

En definitiva, los resultados a largo plazo de los estudio prospectivos, nos ayudan a la toma de decisiones individualizada considerando diversos aspectos como son: las preferencias del paciente, las causas de mortalidad, y los riesgos de la radioterapia.

Por otra parte, la individualización del tratamiento del CDIS podría venir guiada también por la información que nos aportan el perfil molecular utilizando ensayos de expresión multigénica para mejorar la precisión pronóstica del CDIS.

Así, la firma genética Oncotype DX® fue evaluada retrospectivamente en 327 pacientes del estudio ECOG E5194 como predictor del riesgo de recidiva en pacientes con carcinoma ductal *in situ* tratadas solo con cirugía sin radioterapia. La *DCIS score* predijo la recidiva local basada en tres niveles de riesgo (bajo, intermedio, alto). Así, esta firma podría ser útil para predecir qué pacientes deben ser irradiados (95). En un segundo estudio con mayor número de pacientes se obtuvieron resultados similares (95, 109). Sin embargo, el hecho de ser un estudio prospectivo y de tratarse de casos seleccionados no tratados con radioterapia, limita su aplicación en la práctica habitual en el contexto del carcinoma *in situ*.

Finalmente, otro grupo desarrolló una herramienta (decisión *Score*) derivada de genes relacionados con el cáncer y factores clínico-patológicos (edad, tamaño del tumor, estado de los márgenes, palpabilidad). Se demostró su valor pronóstico para el riesgo de recurrencia con un riesgo de cáncer de mama invasivo a 10 años del 4 % y un riesgo de evento mamario ipsilateral del 7 % en pacientes tratadas sin radioterapia. También se demostró que la puntuación predecía el beneficio de la radioterapia con un beneficio significativo para el grupo de riesgo elevado, pero no para el grupo de riesgo bajo (110).

Hormonoterapia

El tratamiento complementario con tamoxifeno durante cinco años en pacientes con carcinoma *in situ* tratado con tumorectomía ha demostrado disminuir tanto la recidiva local como la aparición de cáncer contralateral, en especial en forma de carcinoma infiltrante. La tasa de eventos a los cinco años era del 8,2 % vs. 13,4 % ($p=0,0009$), respectivamente. Las únicas pacientes que parecen beneficiarse de este tratamiento son aquellas con tumores hormonosensibles (111). Hay que tener en cuenta que se trata de un tratamiento asociado a efectos secundarios, y que no ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia (112).

Los resultados de dos estudios de fase III comunicados recientemente no encontraron diferencias de eficacia entre el tamoxifeno y el anastrozol durante cinco años, administrados en pacientes posmenopáusicas tratadas con cirugía conservadora y radioterapia por un carcinoma *in situ* (113, 114).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CONCLUSIONES

En definitiva,

- El diagnóstico de carcinoma *in situ* aumenta en la era de la mamografía moderna.
- Ello genera nuevos retos en cuanto al sobret ratamiento frente al infratratamiento en una enfermedad que es biológicamente heterogénea.
- El carcinoma ductal *in situ* no es una enfermedad uniforme. Algunos tienen una evolución indolente, mientras otros tienen potencial de evolucionar a una enfermedad agresiva.
- Los análisis anatomopatológicos convencionales no son suficientemente efectivos para identificar a aquellas pacientes en las que se podría evitar la radioterapia.
- El incremento de las mastectomías totales se debe, por una parte, a las preferencias de las pacientes y, por otra, a las mejoras de la cirugía reconstructiva.
- Son necesarios estudios que estratifiquen las diferentes poblaciones de pacientes y minimicen tratamientos si son innecesarios.
- Las nuevas firmas genéticas para estimar el riesgo (nomograma, 12-genes *DCIS score*) muestran resultados prometedores, pero requieren de validación prospectiva.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

B. QUIMIOPREVENCIÓN

¿Qué es la quimiopreención?

¿En qué pacientes debemos considerar la quimiopreención?

¿Cuáles son los tratamientos en quimiopreención?

¿Qué es la quimiopreención?

INTRODUCCIÓN

La quimiopreención consiste en el uso de fármacos para prevenir la aparición de cáncer de mama. Pero ¿cómo seleccionar cuáles son las pacientes con más riesgo de padecer cáncer de mama?

Riesgo de padecer cáncer de mama

Se consideran factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama:

- Edad avanzada
- Menarquia precoz y menopausia tardía
- Nuliparidad
- Edad avanzada para el primer embarazo a término
- Historia de tratamiento hormonal sustitutivo actual o pasado (conteniendo estrógenos y progestágenos)

Se consideran personas de alto riesgo:

- Personas con una historia familiar de cáncer de mama
- Historia personal de biopsia(s) de mama previa(s)
- Diagnóstico de enfermedad benigna de la mama de carácter proliferativo
- Historia personal de exposición a radiaciones
- Mujeres que tienen mutaciones genéticas específicas (BRCA1, BRCA2, p53 ó PTEN)

Modelos predictivos del riesgo

Existen algunos modelos predictivos de riesgo. Uno de los primeros desarrollados fue el de Gail, que fue modificado por científicos del NCI (*National Cancer Institute*) y del NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*), para estimar el riesgo de las mujeres de desarrollar un cáncer de mama invasivo, generando el índice [“The NCI Breast Cancer Risk Assessment Tool”](#). Este modelo estima el riesgo de desarrollar cáncer de mama a los cinco años, y lo compara con el riesgo medio de las mujeres de la misma edad. Una de las limitaciones de este modelo es que solo ha sido validado en mujeres de EE. UU. que son valoradas regularmente en el cribado de cáncer de mama.

Otro antiguo modelo es el de Claus, que puede proporcionar una estimación de riesgo de cáncer de mama futuro en mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer de mama.

El modelo BRCAPRO fue desarrollado sobre las tasas de mutaciones de *BRCA* y su penetrancia, observados principalmente en mujeres judías askenazíes y de ascendencia europea. Estima la probabilidad de que una persona sea portadora de una mutación deletérea de *BRCA1* o *BRCA2*, así como su riesgo de desarrollar cáncer de mama u ovario (115). Se utiliza ampliamente en las unidades de consejo genético y está disponible gratuitamente a través de varios paquetes:

- [BayesMendel R](#),
- [CancerGene](#),
- [HughesRiskApps](#),

Existe una versión simplificada llamada BRCAPROLYTE, útil en casos donde la información completa de los antecedentes familiares no esté disponible.

El algoritmo [BOADICEA \(Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm\)](#) es un software que se utiliza para calcular los riesgos de cáncer de mama y de ovario en las mujeres en función de su historia familiar. También se utiliza para calcular la probabilidad de ser portador de mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2* (116).

Lesiones benignas de la mama de alto riesgo

Diferentes lesiones benignas se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama:

- Las mujeres con atipia tienen un riesgo relativo de cáncer de mama de 4,2 sobre la población general.
- Las mujeres con cambios proliferativos sin atipia tienen un riesgo relativo de 1,88 de desarrollar cáncer de mama respecto a la población general.
- Las mujeres con lesiones no proliferativas tiene un riesgo relativo de 1,27.



¿En qué pacientes debemos considerar la quimioprevención?

PACIENTES CANDIDATAS

Las guías recomiendan que, en caso de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, hay que discutir los beneficios y riesgos de los tratamientos.

El tema de cuáles son las candidatas apropiadas para la prevención del cáncer de mama es controvertido. Los clásicos estudios de quimioprevención incluyen los siguientes grupos:

- Mujeres de más de 60 años
- Mujeres con biopsia mamaria con carcinoma lobular *in situ* o hiperplasia ductal atípica o hiperplasia lobular.
- Mujeres entre 35 y 59 años con riesgo absoluto proyectado a los cinco años $\geq 1,66\%$ (basado en la *National Cancer Institute Breast Cancer Risk Assessment Tool* o una medida equivalente)

Los datos preliminares sugieren que el tamoxifeno ayuda a reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutaciones *BRCA*, pero el beneficio puede limitarse a ciertas mujeres que heredan estas mutaciones.



¿Cuáles son los tratamientos en quimioprevención?

FÁRMACOS EN QUIMIOPREVENCIÓN

Diferentes estudios han demostrado una disminución de la incidencia de cáncer de mama con diferentes tratamientos hormonales: tamoxifeno, raloxifeno, e inhibidores de la aromatasas (Tabla 17).

De 537 cánceres en el grupo de quimioprevención y 805 en el control, no hubo diferencias en la supervivencia. Sin embargo, la existencia de efectos secundarios de los fármacos, ha limitado su uso generalizado en quimioprevención.

Si evaluamos su eficacia por subgrupos, distinguiremos:

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMS)

Tamoxifeno

Los estudios en pacientes de alto riesgo NSABP-P1 (85), IBIS-1 (117), Royal Marsden (118), y el estudio italiano (119) sugieren que administrado diariamente durante cinco años, puede prevenir los cánceres de mama hormonosensibles, reduciendo el riesgo de desarrollar cáncer de mama por lo menos en un tercio y siendo eficaz independientemente del estado de menopausia.

Este efecto no se ha relacionado con un incremento en la supervivencia, aumentando el riesgo de algunos efectos adversos como el cáncer uterino y de ETV, lo que hace que no se generalice su uso.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio aleatorizado que comparaba el tratamiento con bajas dosis de tamoxifeno 5 mg cada 24 horas versus placebo administrado durante 3 años tras la cirugía en mujeres con neoplasia intraepitelial incluyendo hiperplasia ductal y lobular atípica o carcinoma ductal *in situ*. El objetivo primario era la incidencia de carcinoma de mama invasivo o *in situ*. Tras 500 pacientes incluidas, con un seguimiento medio de 5,1 años; hubo 14 eventos neoplásicos con tamoxifeno y 28 con placebo (11,6 versus 23,9 por 1.000 años-persona; $P = 0,02$). El tamoxifeno disminuyó los eventos mamarios contralaterales en un 75%. Los efectos secundarios reportados por los pacientes no fueron diferentes entre los brazos de tratamiento, excepto por un ligero aumento en la frecuencia de los sofocos diarios con tamoxifeno ($P = 0,02$). Hubo 12 eventos adversos graves con tamoxifeno y 16 con placebo, incluida una trombosis venosa profunda y un cáncer de endometrio en estadio I con tamoxifeno y una embolia pulmonar con placebo. Los autores concluyeron que el tamoxifeno a dosis de 5 mg cada 24 horas puede ser una alternativa para reducir la recidiva del carcinoma intraepitelial de mama con limitada toxicidad (120).

Raloxifeno

El estudio STAR comparó el tamoxifeno y el raloxifeno, en pacientes posmenopáusicas de alto riesgo, siendo el raloxifeno ligeramente menos eficaz que el tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama invasivo y con menos efectos secundarios (121).

Inhibidores de la aromatasa

El anastrozol y el exemestano muestran una reducción del riesgo de cáncer de mama en al menos un 50 % (86, 87) en posmenopáusicas.

Así, los inhibidores de la aromatasa constituyen una alternativa razonable a los SERMS en pacientes posmenopáusicas, aunque los síntomas articulares y musculares pueden limitar su aceptación en prevención.

Tabla 19. Estudios en quimiopreención. Basada en Narod S.A. et al. (122).

Table. Characteristics of Incident Breast Cancers Detected in Antiestrogen Prevention Trials

Trial	Placebo, No.	Active Drug, No.
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (P-1) (7-y Follow-up), Tamoxifen		
Study participants: 13 207	6610	6597
Invasive breast cancer, total	250	145
ER positive	182	70
ER negative	42	56
Deaths from breast cancer	11	12
International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1) (16-y Follow-up), Tamoxifen		
Study participants: 7154	3575	3579
Invasive breast cancer, total	289	214
ER positive	238	160
ER negative	47	50
Deaths from breast cancer	26	31

Royal Marsden Trial (20-y Follow-up), Tamoxifen		
Study participants: 2494	1244	1250
Invasive breast cancer, total	104	82
ER positive	86	53
ER negative	17	24
Deaths from breast cancer	9	12
Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial (11-y Follow up), Tamoxifen		
Study participants: 5408	2708	2700
Invasive breast cancer, total	66	53
ER positive	52	40
ER negative	19	21
Deaths from breast cancer	2	2
Trial	Placebo No.	Active Drug No.
NCIC Clinical Trials Group Mammary Prevention (3-y Follow-up), Exemestane		
Study participants: 4560	2275	2285
Invasive breast cancer, total	32	11
ER positive	27	7
ER negative	5	4
Deaths from breast cancer	0	1
International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-II) (5-y Follow-up), Anastrozole		
Study participants: 3864	1920	1944
Invasive breast cancer, total	64	32
ER positive	47	20
ER negative	14	11
Deaths from breast cancer	0	2
All Chemoprevention Trials		
Study participants: 36 687	18 332	18 355
Invasive breast cancer, total	805	537
ER positive	632	350
ER negative	144	173
Deaths from breast cancer	48	60

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

RECOMENDACIONES

Según los datos disponibles, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomendaba en 2013 (123) que:

- En mujeres ≥ 35 años con riesgo incrementado de cáncer de mama, hay que ofrecer y discutir el tratamiento con tamoxifeno como una opción para reducir el riesgo de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos.
- En mujeres posmenopáusicas, el raloxifeno, el exemestano y el anastrozol también se asocian a una reducción del riesgo.

Las mujeres con mayor riesgo se definen como las que presentan un riesgo absoluto proyectado a los cinco años $\geq 1,66$ % (basado en la *National Cancer Institute Breast Cancer Risk Assessment Tool* o una medida equivalente) o las mujeres diagnosticadas de un carcinoma lobulillar *in situ*.

Es importante explicar a las pacientes los riesgos y beneficios de cada opción terapéutica, y también tener en cuenta la edad y comorbilidades de cada mujer, sopesándolas con los potenciales efectos adversos de cada fármaco.

En definitiva, aunque serán candidatas a quimiopreención las mujeres con un mayor riesgo de cáncer de mama, es importante recordar que son mujeres sanas. Por ello, es importante que sean cuidadosamente informadas de los riesgos y beneficios de los fármacos potenciales antes de embarcarse en una estrategia de quimiopreención. Por tanto, en este escenario será fundamental una buena comunicación con las mujeres candidatas antes de tomar una decisión compartida, lo que será fundamental en el cumplimiento de la misma.

CAPÍTULO 4. CÁNCER DE MAMA PRECOZ

A. SELECCIÓN DEL PACIENTE Y LA ESTRATEGIA

¿Qué elegimos: tratamiento neoadyuvante o adyuvante?

¿Qué elegimos: tratamiento neoadyuvante o adyuvante?

Tratamiento quirúrgico inicial o tratamiento sistémico inicial: <https://www.clinicaloptions.com/login?returnUrl=/oncology/programs/neoadjuvant-adjutant-for-ebc/interactive-tool/tool/page-1>

Consideraciones

1. Los tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes son equivalentes en términos de SLE y SG (estudio NSABP protocolo B-18) (1241, 125).
2. La neoadyuvancia permite la monitorización *in vivo* de la respuesta.
3. La adyuvancia permite una mejor selección de las pacientes para el tratamiento, al definirse mejor las características patológicas (tamaño, ganglios, subtipo) tras la cirugía.
4. Hay que tener en cuenta que en los estudios de neoadyuvancia no se diferenciaban los resultados según los distintos subtipos de cáncer de mama y que, sin embargo, presentan diferente sensibilidad y pronóstico:
 - Los tumores triple negativo precisarán casi siempre un tratamiento quimioterápico, siendo particularmente sensibles al mismo.
 - Los tumores HER2+ requerirán en la mayoría de los casos tratamiento con quimioterapia (126) asociado a tratamientos anti-HER2 (127).

El tema más controvertido en estos dos perfiles es si es más ventajoso un tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Aunque no se ha establecido todavía ningún consenso definitivo en este tema, el hecho de que si se alcanza una respuesta completa patológica se asocia a un beneficio muy significativo en supervivencia (128), permite considerar el tratamiento neoadyuvante como la principal estrategia en estos fenotipos (129); y siendo el tamaño inicial del tumor el único dato que nos podría ayudar (130). **Muchos autores considerarían un tratamiento neoadyuvante para aquellos casos TN/HER2+ con un tumor palpable que permita valorar la respuesta de forma sencilla.**

- En los tumores con perfil luminal las respuestas completas son escasas (125) y su asociación con la supervivencia es menos clara (131), por lo que el tratamiento neoadyuvante es más dudoso.

Las plataformas genómicas nos permiten seleccionar mejor a las pacientes con buen pronóstico que no necesitan tratamiento con quimioterapia (132). **La quimioterapia neoadyuvante en pacientes con perfil luminal quedaría limitada a pacientes con gran afectación ganglionar o cuando se quiera intentar una cirugía conservadora.**

VER RESUMEN

4. Cáncer de mama precoz
a) Selección del paciente y la estrategia.
Indicación de Tratamiento Neoadyuvante



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

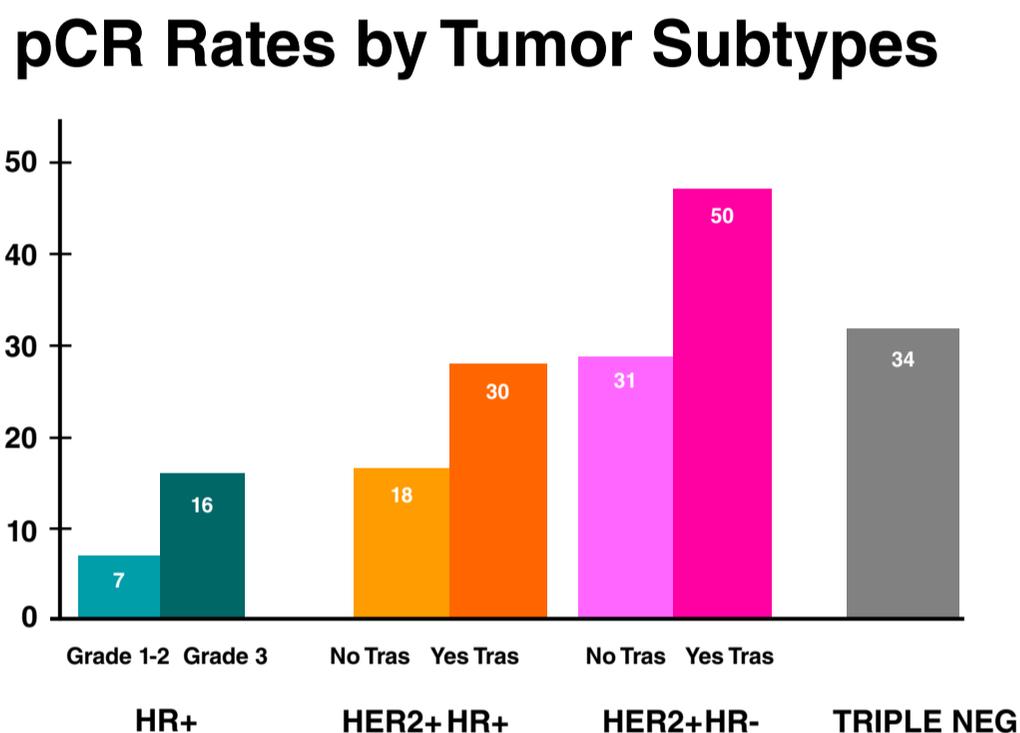
BIB

RES

ANE

El tratamiento hormonal neoadyuvante todavía no está establecido, quedando reservado a situaciones especiales: contraindicación a la cirugía y ensayos clínicos que investiguen nuevos fármacos (133), aunque hay estudios que muestran su beneficio, sobre todo en pacientes con bajo índice de proliferación (134).

Figura 2. Respuesta patológica por subtipo de tumor. *Adaptada de Cortazar P. et al. (135).*



Indicación de tratamiento neoadyuvante

Perfil triple negativo:

Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en casos de tumores palpables o de tamaño **superior a 2 cm**.

Perfil HER2 positivo:

Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante + anti-HER2 en tumores palpables o de tamaño **superior a 1 cm**.

Perfil luminal:

Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para casos en que se precisa una reducción del tumor para conseguir una **cirugía conservadora**.

B. TRATAMIENTO ADYUVANTE

¿Qué tratamiento hormonal se considera adecuado en las diferentes situaciones clínicas?

¿Qué pacientes se benefician del tratamiento con quimioterapia adyuvante?

Una vez indicado el tratamiento adyuvante ¿qué tipo de quimioterapia vamos a utilizar?

¿Cuál sería el tratamiento adyuvante indicado para tumores pequeños y/o con ganglios negativos?

¿Cuál sería la duración del tratamiento adyuvante: 6-12-24 meses?

¿Tiene algún papel la adyuvancia después de obtenerse respuesta patológica completa (pRC) tras neoadyuvancia?

¿Qué esquema de tratamiento adyuvante con trastuzumab es el más indicado?

¿Qué beneficio se obtiene con doble bloqueo antiHER2 con pertuzumab + trastuzumab en el tratamiento adyuvante?

¿Qué toxicidad cardíaca se describe en los diferentes esquemas y cómo evitarla?

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA LUMINAL

En los resultados de los metaanálisis (136) se observa una mejoría significativa tanto en supervivencia libre de enfermedad (SLE) como en supervivencia global (SG), después de recibir un tratamiento sistémico tras la cirugía, ya sea con hormonoterapia, en la mayoría de los casos, o con quimioterapia, en casos de riesgo según los [criterios de Saint Gallen](#).

En el fenotipo luminal el tratamiento adyuvante de elección es el tratamiento hormonal, añadiéndose tratamiento con quimioterapia en los casos considerados de alto riesgo.

En los últimos congresos se han presentado los resultados de proyectos muy interesantes que nos ayudan a la selección del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama con fenotipo luminal, basándose en los resultados de las plataformas genómicas.

Selección de tratamiento adyuvante en perfil luminal por plataformas genómicas

Selección pacientes de muy bajo riesgo

En ESMO 2020 se presentaron los resultados de la plataforma MammaPrint para definir pacientes de muy bajo riesgo de recaída (Ultralow risk) que podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante hormonal más corto (≤ 3 años) (137).

VER RESUMEN

4. Cáncer de mama precoz
b) Tratamiento adyuvante



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Con este objetivo, se analizó una serie con 1662 casos de pacientes postmenopausicas con estadio I a IIIBC, randomizados a no recibir tratamiento con tamoxifeno, recibir tamoxifeno a 1 año o bien tamoxifeno a 3 años(138). Los resultados de la serie, con una media de seguimiento de 8 años, son muy positivos para el grupo con ganglios negativos y con el resultado del test de MammaPrint de ULTRALOW con un intervalo libre de progresión del 100% a 10 años(137)

En ASCO 2021 se presentaron los resultados del grupo *ultra low risk* del ensayo MINDACT(139), que con una n = 1000 pacientes representan un 15% del total de la población del ensayo. De estos 1000, un 16% no recibieron ningún tipo de tratamiento adyuvante. En cuanto al intervalo libre de metástasis distanta 8 años, para este grupo fue del 97% (95% CI 95,8 - 98,1), y la supervivencia específica de cáncer de mama en los grupos de alto y bajo riesgo clínico, fueron de 99,2% (95% CI 98 - 100) y 99,7% (95% CI 99,3 - 100) respectivamente, no hubo diferencias. Además, para las pacientes que no recibieron tratamiento sistémico en adyuvancia, el intervalo libre de metástasis a 8 años fue del 97,8% (95% CI 95,3 - 100). De este modo, se concluye que los pacientes *ultra low risk* tienen un excelente pronóstico a 8 años independientemente del riesgo clínico asociado .

Selección en pacientes con criterios clínicos de alto riesgo y/o con ganglios positivo

En el estudio MINDACT se observó que existe un grupo de pacientes con discordancia entre riesgo clínico y riesgo por perfil genómico. En las 1550 pacientes del grupo de riesgo clínico alto y bajo riesgo genómico, con un 47,6% de casos con ganglios positivos, en aquellas que no recibieron quimioterapia adyuvante, la supervivencia libre de metástasis distantes a 5 años fue del 94,7% (95% CI 92,5 - 96,2). Por lo tanto, se plantea la posibilidad de reducir la utilización de quimioterapia en un 46% de las pacientes.

La actualización a 8,7 años, presentada en ASCO 2020 (140, 141) demostró que el criterio principal de valoración de DMFS a los 5 años sigue cumpliéndose en mujeres de riesgo C-Alto/G-Bajo no tratadas con TC, lo que confirma que MINDACT es un estudio de desescalada positivo. Análisis posteriores actualizarán el efecto dependiente de la edad de la omisión de la TC para el cáncer de mama luminal observado a los 5 años en mujeres premenopáusicas versus posmenopáusicas.

En SABCS 2020 se presentaron los resultados del estudio RxPONDER con la plataforma genómica Oncotype. El objetivo primario fue determinar el efecto de la quimioterapia en la supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con ganglios positivos (de 1 a 3) y un resultado de *Recurrence Score* ≤ 25 . Comparado con la terapia endocrina sola, cuando se añadió quimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5 años aumentó en un 19% en la población global. Cuando se evaluó por estado menopáusicos, se observó que las únicas pacientes que mantenían el beneficio de la quimioterapia son las mujeres premenopáusicas, con una supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años del 94,2% vs 89.0% (HR = 0.54, p = .0004), pudiéndose obviar el tratamiento con quimioterapia adyuvante en las mujeres postmenopáusicas sin compromiso en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (142).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

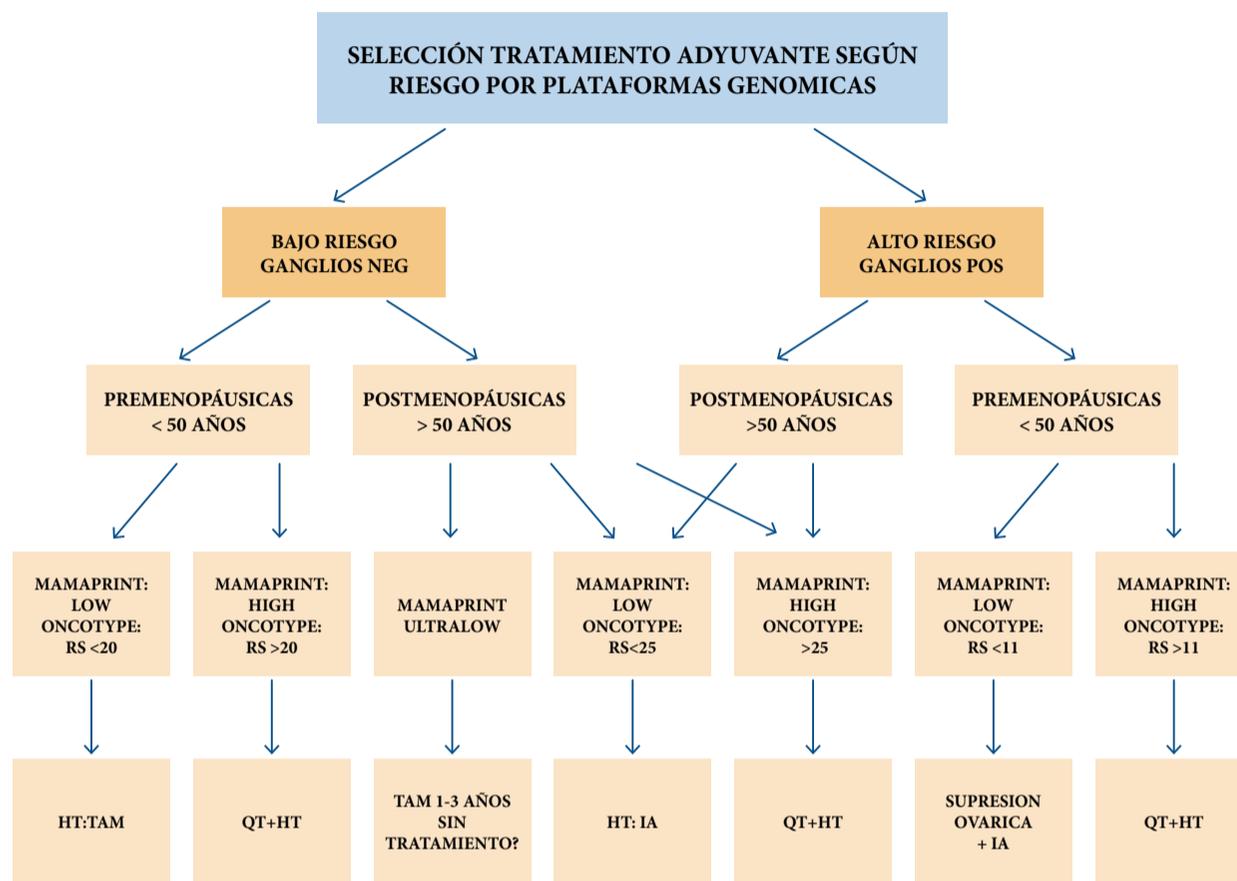
09

BIB

RES

ANE

A continuación se detalla un algoritmo de tratamiento adyuvante según estos resultados de las plataformas genómicas en los diferentes escenarios.



Adyuvancia con abemaciclib en luminales de alto riesgo: MonarchE

En ESMO 2020 se presentaron los resultados a 2 años de abemaciclib como tratamiento adyuvante asociado a inhibidores de aromatasa en pacientes de alto riesgo de recidiva. Aunque los resultados son muy preliminares debido al corto seguimiento, ya se ha mostrado un beneficio en supervivencia libre de enfermedad invasiva a favor del brazo con abemaciclib (HR 0,75; 95% CI 0,6 – 0,93; p= 0,01) (143).



¿Qué tratamiento hormonal se considera adecuado en las diferentes situaciones clínicas?

Tratamiento hormonal

- Existen tres alternativas de tratamiento: antiestrógenos (tamoxifeno), inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano) y supresión ovárica (análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), RT u ooforectomía bilateral).
- Con dos situaciones fisiológicas: pacientes pre/perimenopáusicas y pacientes posmenopáusicas.

Escenarios posibles:

Pacientes premenopáusicas al inicio y que se van a mantener en esta situación al menos 5 años.

TAMOXIFENO durante 5 años

- El tamoxifeno 20 mg/día durante un mínimo de 5 años reduce el riesgo de recidiva en un 39 % y el riesgo de muerte en un 31 %, independientemente del uso de quimioterapia adyuvante, edad, estado menopáusico o afectación ganglionar. El tamoxifeno muestra un beneficio absoluto del 12 % en SLE (recaídas del 44 % en grupo sin tratamiento frente al 32 % en el grupo tratado) en el metaanálisis del EBCTCG (144) si se expresan RRHH+.

TAMOXIFENO / EXEMESTANO + ABLACIÓN OVÁRICA (AO)

Los estudios SOFT y TEXT muestran:

- Un beneficio absoluto de un 3 % en SLE con la adición de la supresión ovárica al tamoxifeno (145) encontrándose el mayor beneficio en el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia (HR 0,64 0,42-0,96).
- Un beneficio absoluto del 2 % a favor de la combinación de supresión ovárica + exemestano frente a supresión ovárica + tamoxifeno y del 4 % frente a tamoxifeno solo (HR 0,64 0,49 - 0,83); este beneficio solo es significativo para las pacientes que habían recibido previamente tratamiento quimioterapia adyuvante (HR 0,65 0,49 - 0,87) (146).
- Sin embargo, en SABCS 2017 se presentan los resultados a 8 años, que muestran un beneficio en SLP en todos los subgrupos (78 % en grupo de tamoxifeno solo frente a 83 % en tamoxifeno + supresión ovárica y 85,9 % en exemestano + supresión ovárica).
- Además estos resultados a 8 años ya muestran un beneficio absoluto en supervivencia global de la combinación de un 2 % (147).

HORMONOTERAPIA EXTENDIDA (10 años)

- Una tercera opción sería mantener el tratamiento con tamoxifeno durante 10 años, (como en los estudios ATLAS y ATTOM) y se han analizado los resultados en un metaanálisis con otros estudios similares (148) mostrando un beneficio absoluto del 2 % en SLE aunque este beneficio se limita al subgrupo de pacientes con afectación ganglionar (RR 0,76; 0,63-0,92).
- Las 2 últimas opciones deberían considerarse en situación de mayor riesgo: pacientes que hayan necesitado quimioterapia adyuvante previa, afectación ganglionar, alto grado y/o en pacientes <35 años. Dado que el beneficio que aporta la adición de supresión ovárica o la prolongación del tratamiento adyuvante con tamoxifeno a 10 años es limitado, debe balancearse con sus efectos secundarios.
- Deberían considerarse pacientes de riesgo aquellas que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia adyuvante o con afectación ganglionar. También existen estudios con plataformas genómicas (EndoPredict, PAM50, BCI) que nos pueden ayudar a seleccionar las pacientes con mayor riesgo de recidiva tardía (149).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Selección de adyuvancia extendida: BCI (Breast Cancer Index)

En los últimos años se ha considerado la posibilidad de extender la adyuvancia hormonal más allá de los 5 años en pacientes de alto riesgo de recidiva y, en relación a esto, se ha analizado el valor de las plataformas genómicas para predecir el riesgo de recidiva tardía, pero sin llegar a una conclusión relevante.

En ASCO 2020 se estudia la plataforma genómica BCI en una subpoblación del ensayo IDEAL que, tras 5 años de completar un tratamiento adyuvante hormonal, se randomiza a 2,5 y 5 años más de tratamiento con letrozol (inhibidores de aromataasa). Los resultados mostraron que las pacientes con un BCI alto tuvieron un beneficio absoluto del 12,5% (HR 0,32; 95% CI 0,10–0,98) a favor del tratamiento prolongado (5 vs 2,5 años) con letrozol. Este beneficio no se observa en las pacientes con un BCI bajo (150).

Pacientes premenopáusicas al inicio que se convierten en menopáusicas a lo largo de los 5 años de tratamiento.

TRATAMIENTO INICIAL CON TAMOXIFENO:

- A los 2-3 años si no hay evidencia de función ovárica, se puede cambiar a un tratamiento con inhibidores de aromataasa (IA).
- Otra alternativa si no se pierde la función ovárica más allá de los 2-3 años, sería un tratamiento secuencial con IA a partir del 5º año y durante 3-5 años.
- Debe monitorizarse la función ovárica, dado que al cambiar a IA aproximadamente un 20 % recuperan la actividad ovárica.
- Aunque no hay ningún estudio que analice estas situaciones, en el estudio MA-17 de prolongación de la adyuvancia a 5 años de letrozol se observa que las pacientes premenopáusicas al inicio que iniciaron tratamiento con tamoxifeno obtienen un beneficio absoluto en SLE del 10 % (HR 0,25; $p < 0,005$) y se mantiene tanto en el subgrupo de ganglios positivos como negativos (151).

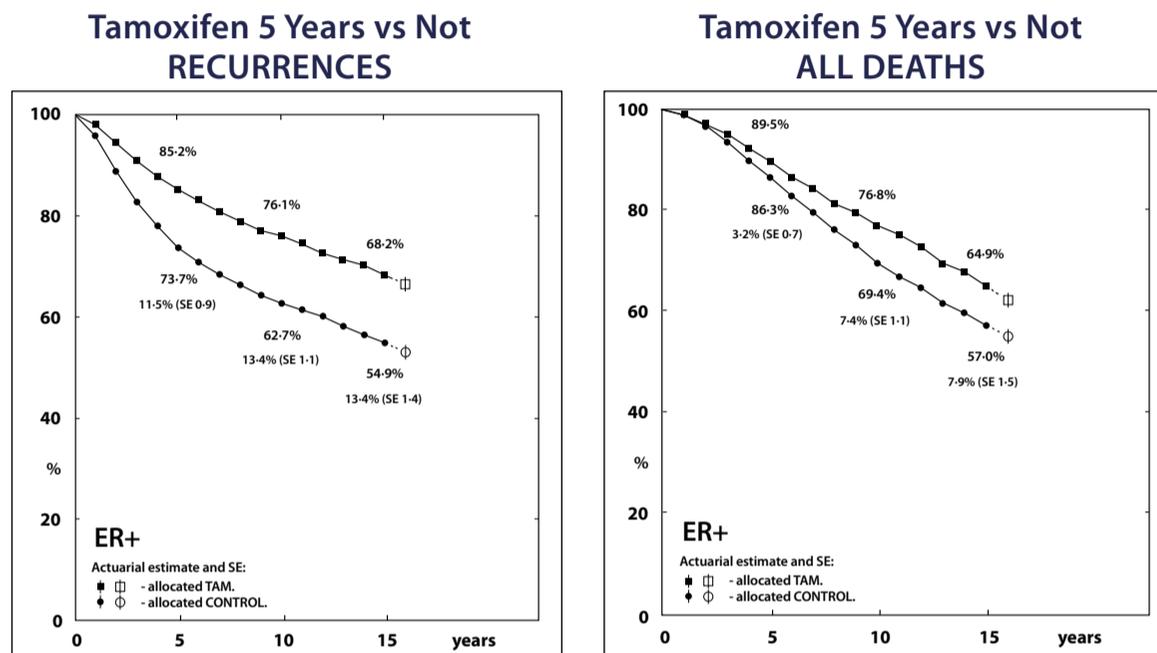
Pacientes posmenopáusicas

MONOTERAPIAS (TAMOXIFENO)

- Los estudios iniciales con antiestrógenos (tamoxifeno) ya demostraron un beneficio del grupo tratado tanto en SLE (78 % vs. 65 %) como en SG (71 % vs. 65 %) ($p < 0,001$), siendo similar dicho beneficio tanto en pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas (152).

Figura 3. Beneficios del tamoxifeno adyuvante. Adaptada de EBCTCG. (153).

Benefits of Adjuvant Tamoxifen



Se han estudiado diferentes estrategias adyuvantes con inhibidores de aromatasa: comparación directa con tamoxifeno, de forma secuencial y en adyuvancia extendida.

TRATAMIENTO INICIAL CON IA:

- Los IA (letrozol, anastrozol y exemestano) durante cinco años son superiores en SLE y SG frente al tamoxifeno durante cinco años (154).

ESTRATEGIA SECUENCIAL:

- El tamoxifeno x 2-3 años seguido de IA x 2-3 años es superior en SLE y SG al tamoxifeno solo, y la magnitud del beneficio parece similar al tratamiento inicial con IA (155). [Las guías internacionales de St Gallen](#) tienden a recomendar iniciar tratamiento con IA en aquellas pacientes con mayor riesgo de recaída, incluyendo los casos con más de tres ganglios, alto índice Ki-67 o alto grado de diferenciación, y se puede cambiar al tamoxifeno después de dos años si es necesario por toxicidad de los IA. También se recomienda un tratamiento de continuación con IA después de 5 años de tratamiento con tamoxifeno en aquellos casos de alto riesgo.

Tabla 20. Resultados del estudio de Howell et al, que compara anastrozol vs. tamoxifeno (156).

ESTUDIO	COMPARADOR	SLE	SG
Howell 2005 (156)	ANASTROZOL	HR: 0,87 P<0,005	N.S p>0,005

HR: hazard ratio; N.S: no significativo; RR: riesgo relativo; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 21. Resultados del estudio BIG 1.98, que compara letrozol vs. tamoxifeno (156)

ESTUDIO	COMPARADOR	SLE	SG
BIG 1.98 2005 (156)	LETROZOL	HR: 0,81 P<0,005	HR: 0,86 p>0,16

HR: hazard ratio; N.S: no significativo; RR: riesgo relativo; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

Tabla 22. Resultados del estudio TEAM, que compara exemestano vs. tamoxifeno (158).

ESTUDIO	COMPARADOR	SLE	SG
TEAM 2011 (158)	EXEMESTANO	N.S p>0,005	N.S p>0,005

HR: hazard ratio; N.S: no significativo; RR: riesgo relativo; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

Tabla 23. Resultados del estudio EBCTCG, que compara IA vs. tamoxifeno (154).

ESTUDIO	COMPARADOR	SLE	SG
EBCTCG 2015 (154)	IA x 5 años	RR: 0,80 P<0,005	RR: 0,85 P<0,009
	SECUENCIA	RR: 0,82 P<0,005	RR: 0,84 2p=0,01

HR: hazard ratio; IA: inhibidores de la aromatasa; N.S: no significativo; RR: riesgo relativo; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

Tabla 24. Resultados del estudio de Joant et al, que compara anastrozol vs. tamoxifeno (159).

ESTUDIO	COMPARADOR	SLE	SG
ARNO 95, ABCSG 8, ITA (159)	ANASTROZOL	HR: 0,59 P<0,005	HR: 0,71 P<0,005

HR: hazard ratio; N.S: no significativo; RR: riesgo relativo; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global

TRATAMIENTOS PROLONGADOS/HORMONOTERAPIA EXTENDIDA O DE CONTINUACIÓN

- Inhibidores de aromatasa: letrozol (estudio MA17) (151, 160), anastrozol (ABCSG 6 a) y exemestano (NSABP B33) tras cinco años de tamoxifeno han demostrado un beneficio en SLE pero no en SG, aunque en el análisis por subgrupos las pacientes con afectación ganglionar y con alta expresión de receptores hormonales serían las que más se benefician.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 25. Resumen de los resultados con tratamientos prolongados del estudio MA-17 (161 162).

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SLP (%)	SG (%)	SUBGRUPOS
MA-17 (161, 162)	TAMx5=>LETx5	94,4 (LET) vs. 89,8 (PL) p<0,001	95,4 (LET) vs. 95 (PL) p=0,25	Beneficio N+ (HR: 0,61; IC 95 %: 0,38- 0,98; p=0,04).

ANA: anastrozol; EXE: exemestano; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; LET: letrozol; N+: nodos positivos; PL: placebo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAM: tamoxifeno.

Tabla 26. Resumen de los resultados con tratamientos prolongados del estudio ABCSG (162)

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SLP (%)	SG (%)	SUBGRUPOS
ABCSG (162)	TAMx5 =>ANA x3	93 vs. 89 (HR 0,62; IC 95 %, 0,40- 0,96; p=0,0031)	90 vs. 89 (HR 0,53; IC 95 %: 0,29-0,95; p=0,0034)	En RE+/RP+ (HR: 0,32; IC 95 %: 0,18- 0,98; p=0,0001)

ANA: anastrozol; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RE: receptores estrogénicos; RP: receptores de progesterona; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAM: tamoxifeno.

Tabla 27. Resumen de los resultados con tratamientos prolongados del estudio NSABP B33 (163)

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SLP (%)	SG (%)
NSABP B33 (163)	TAMx5 => EXE x 5	91 (EXE) vs. 89 (PL) (HR: 0,68 p=0,07) Beneficio N+ (HR 0,5 p=0,01)	No evaluado

EXE: exemestano; HR: hazard ratio; N+: nodos positivos; PL: placebo; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAM: tamoxifeno.

Tabla 28. Resumen de los resultados con tratamientos prolongados del estudio ATLAS (164, 165)

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SLP (%)	SG (%)	SUBGRUPOS
ATLAS (164, 165)	TAMx5 => TAMx5	79 vs. 75	95 vs. 92	Beneficio >10 a (HR 0,73; IC 95 %: 0,62-0,86; p=0,00001)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAM: tamoxifeno.

Tabla 29. Resumen de los resultados con tratamientos prolongados del estudio aTTom (148, 166)

ESTUDIO	TRATAMIENTO	SLP (%)	SG (%)	SUBGRUPOS
aTTom (148, 166)	TAMx5 => TAMx5	79 vs. 76	NA	Beneficio >10 a (HR 0,76 %; 0,63-0,91; p=0,001)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no aportado; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TAM: tamoxifeno.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Algunas plataformas genómicas pueden predecir el riesgo de recidiva a largo plazo, lo que podría permitir seleccionar a las pacientes que se benefician de una adyuvancia prolongada.

Tras el cambio de TAM a IA, la opinión más mayoritaria es la de mantener el tratamiento con IA durante cinco años. Recientemente se ha publicado un análisis retrospectivo del estudio BIG-1/98 en pacientes con fenotipo lobulillar, donde el beneficio de un tratamiento con LET ofrece un mayor beneficio tanto en SLE como en SG (HR 0,4) (167).

En el metaanálisis de EBCTCG 2015 (154) encontraron un mayor beneficio en los estudios que utilizaban el IA de inicio vs. TAM, con un índice de recaída a 10 años del 19 % para IA frente a un 22 % para TAM. En el caso de IA de entrada frente a secuencia, solo se encuentra diferencia para recidiva en los primeros años (que es cuando el tratamiento es diferente) y con poco efecto en reducción de la mortalidad. En la comparación de secuencia frente a TAM se observa una mejoría en la supervivencia libre de progresión y mortalidad a favor de la secuencia. **Por lo tanto, parece que la mejor opción sería iniciar el tratamiento con IA, pudiéndose cambiar a partir de los dos años a TAM en aquellos casos de mala tolerancia y con factores de buen pronóstico.**

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO HORMONAL

SITUACIÓN PREMENOPÁUSICA

- A. **TAMOXIFENO DURANTE CINCO AÑOS:** beneficio absoluto del 13 % SLP (64 % vs. 51 %) y del 10 % en SG (74 % vs. 64 %) frente a no tratamiento.
- B. **AO + TAMOXIFENO:** beneficio absoluto del 4 % SLP (83,2 % vs. 78,9 %) y del 2 % en SG (93,3 % vs. 91,5 %) frente a tratamiento con tamoxifeno x 8 años.
- C. **AO + EXEMESTANO:** beneficio absoluto del 7 % SLP (85,9 % vs. 78,9 %) y del 1 % en SG (92,1 % vs. 91,5 %) frente a tratamiento con tamoxifeno x 8 años (146).
- D. **TAMOXIFENO DURANTE 10 AÑOS:** beneficio absoluto del 4 % SLP (79 % vs. 75 %) y del 3 % en SG (88 % vs. 85 %) frente a tratamiento con tamoxifeno x 5 años.

SITUACIÓN PERIMENOPÁUSICA QUE SE CONVIERTE EN MENOPAUSIA DURANTE EL TRATAMIENTO

- A. **CAMBIO A INHIBIDOR DE AROMATASA:** Beneficio absoluto del 3 % SLP (95 % vs. 92 %) y del 2 % en SG (95 % vs. 93 %) frente a tratamiento con tamoxifeno x 5 años.
- B. **PROLONGACIÓN DE ADYUVANCIA CON INHIBIDOR DE AROMATASA:** Beneficio absoluto del 10 % SLP (96 % vs. 86 %) y del 3 % en SG (99 % vs. 96 %) frente a no tratamiento.

SITUACIÓN POSMENOPÁUSICA

- A. **TRATAMIENTO CON INHIBIDOR DE AROMATASA DE INICIO:** Beneficio absoluto del 3 % SLP (88 % vs. 85 %) y del 4 % en SG (81 % vs. 77 %) frente a tratamiento con tamoxifeno x 5 años.
- B. **PROLONGACIÓN DE ADYUVANCIA CON INHIBIDOR DE AROMATASA:** Beneficio absoluto del 6 % SLP (93 % vs. 87 %) y del 3 % en SG (96 % vs. 93 %) frente a no tratamiento.

En el **anexo** se representa un árbol de decisión con las diferentes opciones de tratamiento en función de cada situación.



¿Qué pacientes se benefician del tratamiento con quimioterapia adyuvante?

Quimioterapia adyuvante

- Durante muchos años, se ha considerado la utilización del tratamiento adyuvante con quimioterapia para las pacientes consideradas de **alto riesgo**, dado que en los metaanálisis era en estas pacientes donde se observaba un mayor beneficio absoluto (168). Esto incluye a las pacientes con **afectación ganglionar**, aunque en los últimos consensos no se considera tan claro para las pacientes de uno a tres ganglios (169).
- En los casos de **ganglios negativos** la situación es más compleja. En anteriores consensos de St. Gallen se definieron unos criterios de riesgo para recomendar el tratamiento, como el tamaño tumoral, el grado de diferenciación, el subtipo molecular y la edad, habiéndose desarrollado herramientas que nos ayudan a calcular este riesgo y establecer la indicación de tratamiento: <http://www.lifemath.net/cancer/breastcancer/therapy/>

Sin embargo, con la aparición de las plataformas genómicas (Oncotype DX®, Prosigna®, EndoPredict®, MammaPrint®), que cuantifican el riesgo y el beneficio del tratamiento con quimioterapia en función de la expresión de un conjunto de genes en grandes series uniformemente tratadas, se ha mejorado la selección de pacientes que deberían recibir quimioterapia y ya se han incorporado en todas las guías internacionales, de modo que se utilizan en la práctica clínica. Existe ya un consenso general de no indicar tratamiento con quimioterapia adyuvante en caso de tener resultados de bajo riesgo según plataformas genómicas (169).

Las pacientes con riesgo genómico bajo no tratadas con quimioterapia adyuvante en el estudio TAILORx mostraron una supervivencia del 98 % a los cinco años solo con tratamiento hormonal (132). Algunos análisis preliminares sugieren que esta misma estrategia podría utilizarse también en pacientes con uno a tres ganglios afectados y perfil genómico de bajo riesgo (estudio SWOG-8814 (170), y actualmente se está evaluando en el ensayo clínico RxPONDER (171).

En los resultados finales del estudio TAILORx se presentan los datos de los grupos intermedio y alto, destacando el beneficio en el grupo intermedio a favor de las pacientes menores de 50 años con score superior a 21 a favor del grupo tratado con quimioterapia con un beneficio absoluto del 6% (35).

Por tanto, se debería seleccionar a las pacientes aplicando criterios de riesgo para recomendar el tratamiento con quimioterapia en este grupo, incluyendo ganglios negativos y de uno a tres ganglios, siendo las plataformas genómicas la herramienta más útil.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



Una vez indicado el tratamiento adyuvante, ¿qué tipo de quimioterapia vamos a utilizar?

Quimioterapia (esquemas ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU (CMF) o con antraciclinas) vs. *no tratamiento* de quimioterapia (tamoxifeno solo).

Se observó un beneficio de la quimioterapia sobre todo en el grupo de edad de menos de 50 años, con una ganancia de supervivencia de un 14-18 % a los diez años y un beneficio en el grupo global, con una mejoría de la supervivencia del 6 % (136).

Quimioterapia con antraciclinas vs. *no tratamiento*.

Se observó una ganancia del 6 % a los diez años siendo independiente de los receptores hormonales y de la edad al diagnóstico (168).

Quimioterapia con antraciclinas vs. Quimioterapia sin antraciclinas (esquemas tipo CMF).

Con ligera superioridad (en torno a un 1-2 %) para esquemas con mayor dosis de antraciclinas: 5FU, adriamicina y ciclofosfamida (FAC) o 5FU, epirubicina y ciclofosfamida (FEC), siendo muy similar el efecto entre esquemas de tipo adriamicina, ciclofosfamida (AC) x cuatro ciclos frente a seis ciclos de CMF (con ciclofosfamida oral) (136).

Quimioterapia con antraciclinas y taxanos.

La adición de taxanos confiere una reducción del riesgo de muerte y recidiva en torno al 14-16 % (172) y un beneficio absoluto en torno al 1-2 %, que también es independiente del grado de expresión del receptor de estrógenos y de la afectación ganglionar, tipo de taxano, edad, estado menopáusico y esquema de administración.

Por tanto, a la hora de elegir el esquema de tratamiento con quimioterapia, no influye directamente la expresión de receptores hormonales, sino el propio riesgo derivado sobre todo de la afectación ganglionar, del fenotipo intrínseco y el *score* derivado de los análisis de las diferentes plataformas genómicas. Según los últimos análisis de los diferentes estudios (173), se recomendaría los regímenes que contienen antraciclinas y taxanos, siendo preferible el esquema secuencial de cuatro ciclos de AC seguidos de cuatro ciclos de taxanos, aunque el régimen TC obtiene similares resultados a este esquema secuencial, según los últimos análisis, y podría ser una alternativa frente al esquema secuencial.

En la siguiente figura se representa una comparativa de los diferentes esquemas de quimioterapia con respecto al esquema secuencial AC-Docetaxel (AC-D) como referente.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

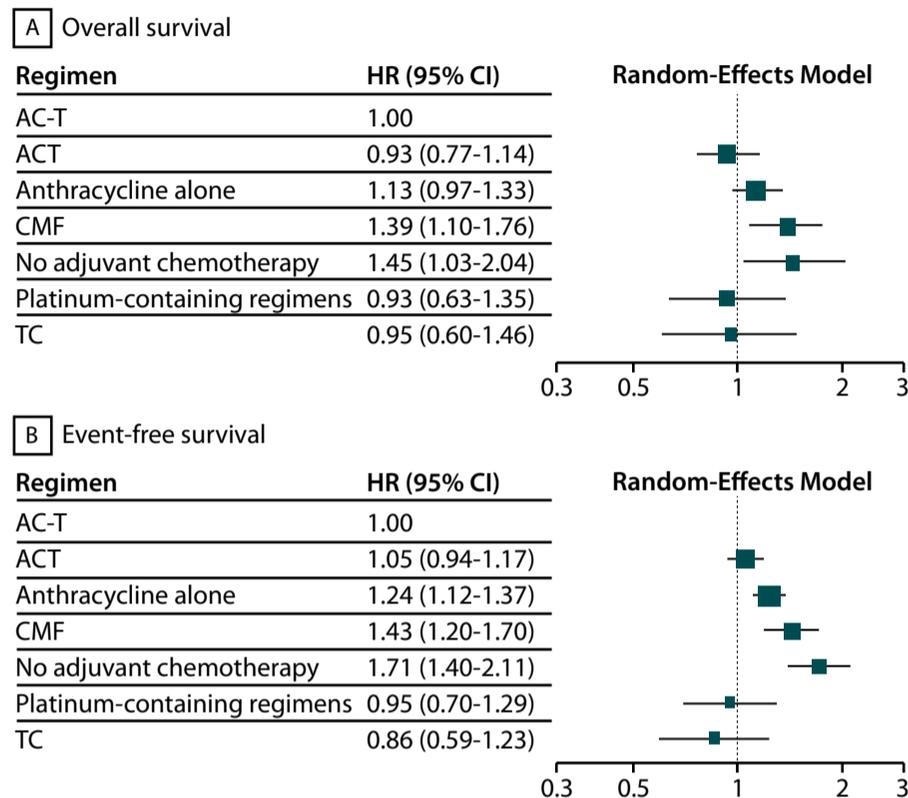
09

BIB

RES

ANE

Figura 4. Comparativa de los diferentes esquemas de QT vs. esquema secuencial AC-D. Basada en Fujii T. et al. (173).



AC-T: antraciclina-ciclofosfamida y taxano secuencial; ACT: antraciclina-ciclofosfamida y taxano concurrente; CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; TC: doxetaxel y ciclofosfamida.

Tampoco se ha analizado si los subtipos intrínsecos pueden influir en la selección de un determinado esquema de quimioterapia, aunque en modelos retrospectivos parece que los fenotipos luminal B se beneficiarían más de esquemas con antraciclinas y taxanos (174).

Analizando todos estos datos parece que la recomendación más general sería utilizar los esquemas con antraciclinas y taxanos, dejando el esquema TC (docetaxel y ciclofosfamida) para aquellos casos con bajo riesgo o en los que puedan estar contraindicadas las antraciclinas (175).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

El fenotipo TN es el considerado de mayor riesgo de recidiva. Comparado con los otros fenotipos tiene hasta tres veces más riesgo de recidiva, sobre todo en los primeros 3-5 años (176). La única alternativa de tratamiento es la quimioterapia, que reduce el riesgo de mortalidad un 16 % (177).

No existen estudios que analicen el papel de la quimioterapia adyuvante de forma concreta en este fenotipo, en los análisis de subgrupos de los grandes estudios de adyuvancia:

- La SLE a cinco años en tumores de $< 0,5$ cm es del 90-97 % (178), siendo el único subgrupo de tumores TN que no se consideraría para tratamiento con quimioterapia adyuvante.
- En tumores de $\geq 0,5$ cm y ganglios negativos, la quimioterapia adyuvante ofrece un beneficio (HR 0,54 $p < 0,005$), aunque sin diferencias entre antraciclinas y CMF (siendo válidos CMF, cuatro ciclos de AC y algo más eficaz cuatro ciclos de TC (179, 180).
- La mayor eficacia de la quimioterapia se muestra en tumores de > 2 cm (181).

Un metaanálisis (168) muestra un beneficio del tratamiento con quimioterapia con taxanos, con una reducción del riesgo de recidiva y de muerte del 14-16 % frente a esquemas con antraciclinas.

Los esquemas con densidad de dosis (cada 14 días en vez de cada 21 días) muestran un beneficio del 20 % frente a esquemas convencionales (182), principalmente en estos tumores TN. Sin embargo, el ensayo NSABP B-38 no alcanza a mostrar dicho beneficio de dosis densas frente al esquema TAC (incluso en pacientes con TN y con ganglios positivos) (183).

Las opciones de tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes serían:

1. **Si hay bajo riesgo (T $<$ 2cm, N0): esquemas tipo FEC, CMF o más cortos como TC x cuatro ciclos.**
2. **Si hay alto riesgo (T $>$ 2cm, N+): secuencias o combinaciones de antraciclinas y taxanos, intentando mantener la intensidad de dosis.**

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

La sobreexpresión o amplificación de HER2 acontece en un 15-20 % de los cánceres de mama, condicionando un peor pronóstico y siendo además factor predictivo y pronóstico (sensibilidad a trastuzumab y antraciclinas y mayor hormonorresistencia).

En 2005 se presentaron los primeros resultados positivos del tratamiento adyuvante con trastuzumab (estudios NCCTG(184)/N9831 y HERA (185)), y se incorporaron a la práctica asistencial.

Existen seis grandes estudios (Tabla 30-Tabla 35) que han analizado la eficacia de la adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante en pacientes HER2-positivos, que muestran una reducción de la mortalidad alrededor del 30 % (HR: 0,53 a 0,86 $p > 0,005$), ya sea mediante la administración de trastuzumab de forma concurrente o secuencial al tratamiento con quimioterapia. Este beneficio se aprecia en todos los subgrupos analizados, incluidos los pacientes con ganglios negativos, receptores hormonales positivos y tumores de menos de 2 cm.

Tabla 30. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio HERA (185)

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
HERA (185)	QT => Obs	Secuencial	1698	0,76	2 a.: 77,4 %
	QT => TR x 1 a.		1703		8 a.: 75,8 %
	QT => TR x 2 a.		1701		8 a.: 75,6 %

a: años; HR: hazard ratio; QT: quimioterapia; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR: trastuzumab.

Tabla 31. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio BCIRG 006 (186).

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
BCIRG 006 (186)	AC=> D	Concurrente	1073	0,64	5 a. 75 %
	AC =>D+TR=>TR		1074		5 a. 84 %
	Doce+Carbo+TR=>TR		1075		0,75

a: años; AC: adriamicina+ciclofosfamida; D: docetaxel; HR: hazard ratio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR: trastuzumab.

Tabla 32. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio NCCTG N9831 (184, 187).

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
NCCTG N9831 (184, 187)	AC=>P	Concurrente	1087	0,52	5 a. 71 %
	AC=> P+TR=>TR		949		5 a. 84 %
	AC=> P=>TR		1097		0,67

a: años; AC: adriamicina+ciclofosfamida; HR: hazard ratio; P: paclitaxel; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR: trastuzumab.

Tabla 33. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio NSABP B-31 (188, 189).

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
NSABP B-31 (188, 189)	AC=>P	Concurrente	1990	0,6	10 a. 62,2 %
	AC=> P+TR=>TR		1991		10 a. 73,7 %

a: años; AC: adriamicina+ciclofosfamida; HR: hazard ratio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; P: paclitaxel; TR: trastuzumab.

Tabla 34. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio FinHer (190).

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
FinHer (190)	D/V => FEC	Concurrente	116	0,65	5 a. 73 %
	D/V+TR=> FEC		115		5 a. 83,3 %

a: años; D: docetaxel; FEC: 5FU+epirubicina+ciclofosfamida HR: hazard ratio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR: trastuzumab; V: vinorelbina.

Tabla 35. Estudios de terapia adyuvante con trastuzumab en cáncer de mama precoz. Estudio PACS 04 (191).

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
PACS 04 (191)	FEC/ED => Obs	Secuencial	268	0,86	3 a. 78 %
	FEC/ED => TR		260		3 a. 81 %

a: años; ED: epirubicina+docetaxel; FEC: 5FU+epirubicina+ciclofosfamida; HR: hazard ratio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR: trastuzumab.

Segunda adyuvancia en HER2 positivo/ RH positivo : ExteNET

En SABCS 2020 se presentaron los resultados globales a 8 años del estudio ExteNET(192). En él se evalúa un grupo de pacientes que inició la adyuvancia con neratinib dentro del primer año del tratamiento con trastuzumab y otro grupo que inició neratinib 1 año o más después del tratamiento con trastuzumab.

Los resultados de este estudio ya han sido mostrados en varios congresos. En ellos se demuestra la eficacia de neratinib, con un beneficio en supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 5 años vs placebo del 5.1%, y con un beneficio absoluto del 2,1% en supervivencia global a los 8 años en los pacientes que iniciaron neratinib dentro del primer año del tratamiento con trastuzumab(192). Sin embargo, existen varias situaciones que se deben analizar porque pueden conllevar distintos enfoques de tratamiento.



¿Cuál sería el tratamiento adyuvante indicado para tumores pequeños y/o con ganglios negativos?

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN TUMORES PEQUEÑOS Y/O CON GANGLIOS NEGATIVOS

La sobreexpresión de HER2 es el factor de mal pronóstico más importante, e independiente del tamaño y el estado ganglionar, con una SLE a cinco años del 97 % para las pacientes HER2-, frente a un 88 % en las HER2+ con tumores en estadio I (T1 N0) (193). Varios estudios observacionales (194) en tumores de < 1 cm y con ganglios negativos mostraban una mejor SLE a cinco años, del 92 %, en pacientes HER2- vs. 77 % en pacientes HER2+ no tratadas con trastuzumab (p<0,005). Un reciente metaanálisis (195) detecta un incremento de la SLE con la adición de trastuzumab en pacientes HER2+ pT1a-b N0M0 (RR=0.323, 95 % CI 0,191–0.547, p, 0,001), aunque sin llegar a demostrarse un efecto estadísticamente significativo en SLE a distancia ni en SG.

De los seis estudios de adyuvancia, solo en los estudios HERA y BCIRG 006 se incluyeron un número significativo de pacientes con tumores pequeños y ganglios negativos (pT1cN0), y en ambos (196) se encontró un beneficio significativo del tratamiento con trastuzumab (HR 0,53) similar a la serie global (HR 0,54). El único estudio que incluyó pacientes con tumores de 1,1 a 2 cm de tamaño y con ganglios negativos (NSABP-B31) también encontró un beneficio similar al de la serie global (184).

Las guías internacionales no dejan establecida ninguna pauta estándar, aconsejándose considerar el beneficio-riesgo de forma individual. **Sin embargo, en las guías de St. Gallen 2015 se establece un punto de corte para pacientes con tumores pT1b (de más de 0,5 cm) a partir del cual se recomendaría el tratamiento adyuvante con trastuzumab (169).**

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Un estudio prospectivo (197) analizaba la eficacia del tratamiento adyuvante con paclitaxel y trastuzumab (sin antraciclinas) en 410 pacientes con tumores pequeños con ganglios negativos, siendo la mitad de los casos <1 cm. La SLE que se alcanza a los tres años es del 98,7 %, y con solo 12 eventos, de los que únicamente dos fueron metástasis a distancia. Además, el esquema fue muy bien tolerado, con escasa toxicidad. Aunque es un solo brazo, los datos son comparables a la SLE a cinco años, del 94 %, encontrada en la mayoría de las series con tumores en estadio pT1-2N0 tratados con trastuzumab (178), considerándose como un buen esquema de tratamiento para este grupo de pacientes.

ADYUVANCIA CON OLAPARIB EN PACIENTES CON MUTACIÓN BRCA

En ASCO 2021 se presentaron los resultados del estudio OlympiA donde se evalúa el papel del inhibidor de PARP olaparib, en adyuvancia para pacientes portadoras de mutación del gen BRCA. Se seleccionaron un total de 1836 pacientes, que hubieran recibido tratamiento local y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Se asignaron aleatoriamente (1:1) a recibir tratamiento con olaparib oral durante 1 año o bien placebo.

Los resultados globales fueron positivos para olaparib en supervivencia libre de enfermedad invasiva (HR, 0,58; 99,5% CI 0,41 – 0,82) con un 85,9 % vs 77,1 % de supervivencia libre de enfermedad invasiva a 3 años; así como para supervivencia libre de enfermedad a distancia (HR 0,57; 99,5% CI 0,30 – 0,83) con un 87,5% vs 80,4% de supervivencia libre de enfermedad a distancia a 3 años. También se mostraron buenos resultados a nivel de supervivencia global (HR 0,68; CI 95% 0,44 – 1,05) con un 92% vs 88,3 % a 3 años (198).



¿Cuál sería la duración del tratamiento adyuvante: 6-12-24 meses?

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE

La duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab debe ser de 12 meses, dado que la mayoría de los estudios se han realizado con este periodo de tratamiento (195).

Se han evaluado otros dos esquemas distintos de duración de trastuzumab: 6 meses y 24 meses.

El estudio francés de no inferioridad Phare (199, 200) analizó el beneficio del tratamiento con trastuzumab durante seis meses frente a 12 meses, no alcanzando su objetivo, ya que mostró una SLE a cuatro años del 84 % para el grupo de seis meses, frente al 87 % en el grupo de 12 meses de tratamiento (HR 1,28 1,05-1,56), aunque en algún subgrupo de muy buen pronóstico podría no haber diferencias entre tratamiento corto y largo.

El brazo de dos años de tratamiento adyuvante del estudio HERA, presentado en European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012 (201), muestra una SLE a ocho años similar en ambos grupos (75,8 vs. 76 %), por lo que **se considera que el tratamiento adyuvante con trastuzumab durante un año es la terapia estándar.**



¿Tiene algún papel la adyuvancia después de obtenerse respuesta patológica completa (pRC) tras neoadyuvancia?

El tratamiento adyuvante después de pRC tras neoadyuvancia todavía no está contemplado y, en general, **se siguen las mismas directrices que en la adyuvancia, manteniéndose el tratamiento con trastuzumab hasta completar el año de tratamiento.**

Existen algunas series (202) con datos retrospectivos que comparan el beneficio del tratamiento adyuvante con trastuzumab en esta cohorte de pacientes, no encuentran ningún tipo de beneficio con la adición de trastuzumab y muestran un excelente pronóstico con una SLE a cinco años del 95 %.



¿Qué esquema de tratamiento adyuvante con trastuzumab es el más indicado?

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE CON TRASTUZUMAB

Tratamiento secuencial vs. concomitante

El estudio N9831 compara la administración concomitante de quimioterapia y trastuzumab frente al esquema secuencial (187). La SLE a cinco años es del 80 % para el esquema secuencial y del 84 % para el esquema concomitante, que ofrece un mayor beneficio que el esquema secuencial (HR 0,77; $p=0,02$). **Por ello, la administración concomitante de la quimioterapia con trastuzumab nos ofrece un mayor beneficio.**

Antraciclinas y trastuzumab

El único estudio que compara un brazo sin antraciclinas es el BCIRG-006, donde el brazo TCH (docetaxel+carboplatino+trastuzumab) se compara con un brazo de antraciclinas seguido de docetaxel + trastuzumab (186). Los mejores resultados fueron para el brazo con antraciclinas, con una SLE a 10 años del 74,6 % (HR 0,72 vs. brazo sin trastuzumab $p<0,001$) frente al 73 % del brazo sin antraciclinas (HR 0,77 vs. no trastuzumab $p<0,001$), y una SG a 10 años del 85,9 % (HR 0,63 vs. no trastuzumab $p<0,001$) frente al 83,3 % del brazo sin antraciclinas (HR 0,76 vs. no trastuzumab $p<0,001$), aunque no había diferencias estadísticamente significativas entre estos dos brazos con trastuzumab, pero sí una mayor toxicidad cardíaca (1,9 % vs. 0,4 % de ICC) (203).

Las antraciclinas deberían formar parte del tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2 positivo para la mayoría de las pacientes, **siendo el esquema que proporciona un mayor beneficio un esquema secuencial de antraciclinas seguido de taxanos concomitantes con trastuzumab.**

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Qué beneficio se obtiene con doble bloqueo antiHER2 con pertuzumab + trastuzumab en el tratamiento adyuvante?

El estudio APHINITY analiza la combinación de doble bloqueo antiHER2 con pertuzumab +trastuzumab tras quimioterapia adyuvante. En los primeros resultados a 4 años se observa un beneficio significativo a favor de la combinación pero de escasa magnitud, siendo más relevante en el grupo con ganglios positivos con un beneficio absoluto del 3 % (89,9 vs 86,7) y del 2 % en grupo de RH negativos (91 vs 88,7). Aunque estos datos supusieron la autorización de dicha combinación por las agencias reguladoras (FDA y EMA), se siguen considerando de escasa magnitud (204).

Sin embargo, en el congreso de SABCS2019 se presenta una actualización a 6 años sin observarse beneficio en supervivencia global (94,8 vs 93,9) pero sí en supervivencia libre de progresión (90,6 vs 87,7) con una HR de 0,76. El grupo de ganglios positivos sigue siendo el que mayor beneficio obtiene (87,9 vs 83,4), incrementándose del 3% al 4,5%. También ocurre un hecho curioso en los grupos según RH, de tal manera que el grupo de RH negativos en el que se había observado un beneficio en el análisis a 4 años, este se pierde y aparece un beneficio absoluto del 3% en el grupo de RH positivos (91,2 vs 88,2) a favor de la combinación (205).

Trastuzumab subcutáneo

Esta formulación se ha desarrollado con una dosis fija de 600 mg de trastuzumab y el excipiente rHUPH20, que es una hialuronidasa humana recombinante que permite la correcta difusión del trastuzumab a través del tejido subcutáneo. Esta formulación de trastuzumab ya ha sido autorizada y existen varios ensayos que avalan su eficacia.

Los estudios HannaH y PrefHER han demostrado que la administración de trastuzumab por vía subcutánea es eficaz y segura.

El estudio HannaH (206) demuestra una equivalencia tanto en las concentraciones plasmáticas de trastuzumab como en la eficacia (incluso en pacientes con diferentes rangos de peso), sin diferencias en los efectos adversos, ni siquiera en los relacionados con la administración. La formulación subcutánea es la preferida por las pacientes, por el menor tiempo de administración y los escasos efectos relacionados con su administración (estudio PrefHER) (207)

Por ello, **la administración de trastuzumab por vía subcutánea es una opción segura y permite una mayor comodidad para un tratamiento prolongado como es la adyuvancia del cáncer de mama HER2 positiva.**

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Qué toxicidad cardíaca se describe en los diferentes esquemas y cómo evitarla?

TOXICIDAD CARDÍACA

La mayoría de los estudios constatan que la toxicidad que produce el trastuzumab es muy escasa y poco relevante. La principal toxicidad producida por el trastuzumab es la cardíaca. Ya se observó en el estudio pivotal en cáncer de mama metastásico, especialmente cuando se asociaba a antraciclinas (208), con un 16 % de toxicidad cardíaca frente a un 3 % en el grupo tratado solo con antraciclinas ($p < 0,001$).

- El ensayo HERA (que administraba trastuzumab secuencialmente después de la quimioterapia) notificó una toxicidad cardíaca de grado III-IV (definida por una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por debajo del 50 % y/o más de un 10 % de descenso respecto al valor basal) del 16 % en el grupo de tratamiento de trastuzumab durante un año, mientras que en el grupo control sin trastuzumab fue del 8,2 % $p < 0,001$ (194). Como peculiaridad y, a diferencia de la cardiotoxicidad mostrada por las antraciclinas, esta toxicidad fue reversible y en menos del 1 % fue considerada como grave.
- En los estudios NSABP-B31 + N9831, en los que la administración de trastuzumab fue concomitante o secuencial, la toxicidad cardíaca superior a grado 2 fue del 10 % en el brazo secuencial, mientras que en el brazo concomitante fue del 11 %, $p > 0,001$, algo inferior al tratamiento secuencial del ensayo HERA (justificado porque muchos pacientes recibieron tratamiento previo con mayor dosis acumulada de antraciclinas). La toxicidad cardíaca grave fue del 2,8 % en el brazo secuencial y del 3,3 % $p > 0,001$ en el concurrente (y en el tercer brazo sin trastuzumab únicamente del 0,3 %). No se objetivó un incremento de la toxicidad cardíaca a largo plazo y fue reversible en el 86 % de las pacientes (209).
- BCIRG mostró una mayor incidencia de ICC, de un 2 %, en el esquema con trastuzumab y antraciclinas, frente a un 0,4 % en el grupo con trastuzumab y sin antraciclinas (esquema TCH) ($p < 0,001$). Un 5,7 % de las pacientes de este brazo debió suspender el tratamiento, frente al 2,9 % del brazo con TCH $p < 0,001$.

Por tanto, aunque la toxicidad cardíaca es relativamente baja, hay que tenerla en cuenta, dado que puede llegar a ser grave, debiendo monitorizarse la FEVI cada tres meses, tener en cuenta los factores de riesgo asociados y, sobre todo, el tratamiento previo con antraciclinas, que puede aumentar ese efecto adverso.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

C. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE (TNA)

¿Qué pacientes son candidatas al TNA?

¿Qué valor tiene la respuesta?

Una vez considerada a una paciente para TNA, ¿qué pruebas debo hacer?

¿Cuáles son los métodos recomendados para monitorizar la respuesta?

¿Qué estudio de extensión solicito?

¿Se puede realizar la biopsia del ganglio centinela (BSGC)? ¿Antes o después del TNA?

¿Cuál es el tratamiento local posterior al TNA?

¿Y radioterapia?

El tratamiento neoadyuvante (TNA) es el tratamiento que se administra ANTES de la cirugía en una paciente con cáncer de mama.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

- No aumenta la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el tratamiento sistémico adyuvante, independientemente del subtipo tumoral (Figura 5) (125, 210).
- Reduce la tasa de mastectomías y disección axilar y, por ende, la morbilidad quirúrgica. Tras el TNA se ha descrito que hasta el 10-30 % de las pacientes podrán beneficiarse de una cirugía conservadora (Tabla 34-Tabla 37) (211, 212).
- Es tan eficaz como la quimioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia distante y muerte por cáncer de mama (212).
- No incrementaba el riesgo de recaída locorregional, según el estudio NSABP27 (Figura 5). Sin embargo, esto no ha sido corroborado por el reciente metaanálisis de la Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (212) (Figura 6). En este metaanálisis, se revisó a más de 4000 mujeres tratadas desde 1983 a 2002 con un seguimiento medio de 9 años y se objetivó que la recurrencia local fue mayor con neoadyuvancia que con quimioterapia adyuvante. Este riesgo persistió durante 10 años después del tratamiento y no se limitó a ensayos en los que la cirugía podría omitirse después de la respuesta a la neoadyuvancia. Puede deberse a una tasa mayor de cirugía conservadora y por ello, como más adelante insistiremos, debemos precisar la localización tumoral, evaluación patológica detallada así como usar la radioterapia adecuada.
- Permite realizar una cirugía menos agresiva sobre la axila.
- Al monitorizar la respuesta nos permite modificar el tratamiento sistémico que estemos administrando en caso de progresión (213).

VER RESUMEN

4. Cáncer de mama precoz
c) Tratamiento neoadyuvante



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

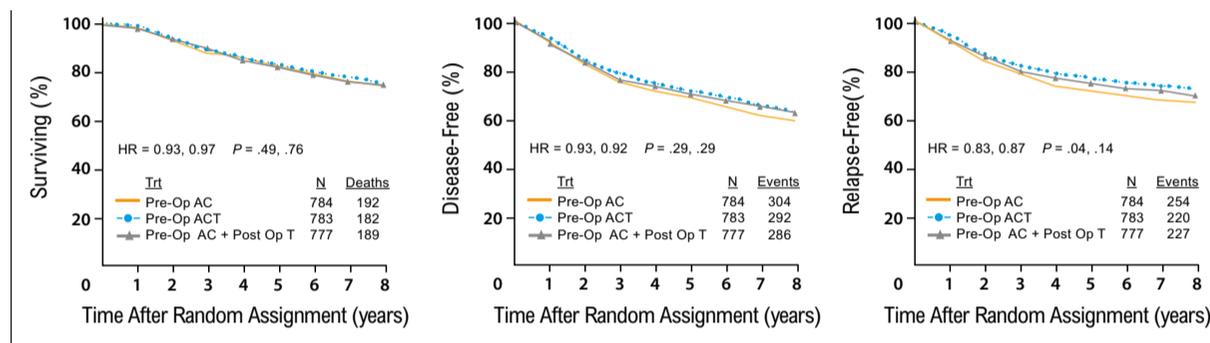
BIB

RES

ANE

- Aporta información pronóstica según la respuesta alcanzada, sobre todo en los tumores HER2+ y triple negativos.
- Permite testar nuevos tratamientos, eliminar enfermedad micrometastásica y disponer de biomarcadores predictivos de respuesta (212, 214).
- El tratamiento se adapta al subtipo inmunohistoquímico, como veremos más adelante.

Figura 5. Supervivencia global, libre de enfermedad y recaída en el protocolo NSABP B-27 (adriamicina, ciclofosfamida y docetaxel pre y poscirugía). Basada en Rastogi P. et al. (125).



Pre-Op: preoperatorio; AC: doxorubicina, ciclofosfamida; ACT: doxorubicina, ciclofosfamida y docetaxel; Post Op: postoperatorio;

Figura 6. Recurrencia local (A), recurrencia distante (B), mortalidad por cáncer de mama (C) y muerte por cualquier causa (D). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (212).

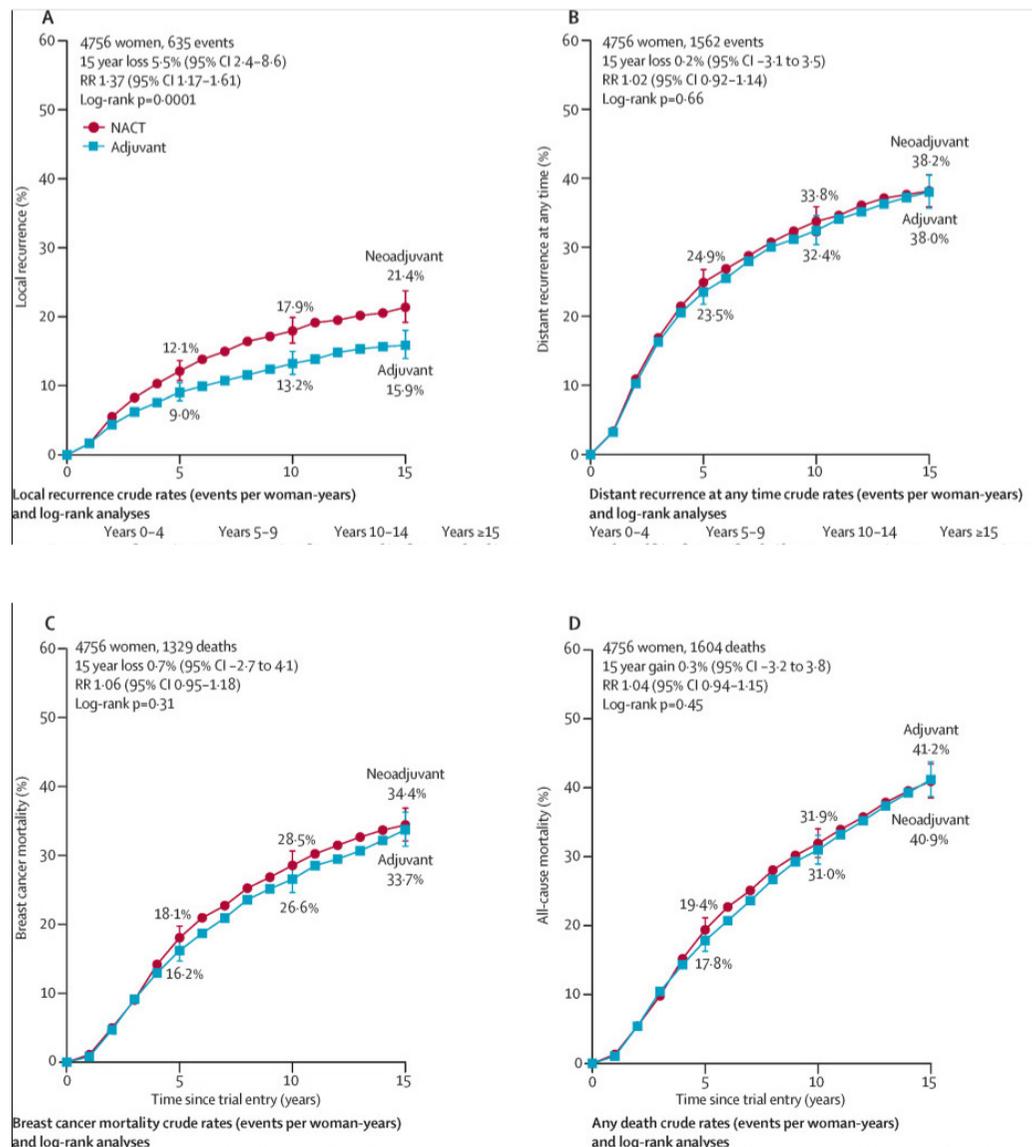


Tabla 36. Resultados del estudio de Mueller V et al, que compara la tasa de cirugía conservadora tras el tratamiento neoadyuvante (215).

Ensayo	n	Tratamiento	Tasa de CC con TA (%)	Tasa de CC con TNA (%)
NSABP B-18 (215)	1,523	AC	60	67

AC: adriamicina y ciclofosfamida; CC: cirugía conservadora; TA: tratamiento adyuvante; TNA: tratamiento neoadyuvante.

Tabla 37. Resultados del estudio ECTO 17 que compara la tasa de cirugía conservadora tras el tratamiento neoadyuvante (183).

Ensayo	n	Tratamiento	Tasa de CC con TA (%)	Tasa de CC con TNA (%)
ECTO 17 (183)	1,355	AP-CMF	34	65

AP-CMF: adriamicina y paclitaxel seguido de ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; CC: cirugía conservadora; TA: tratamiento adyuvante; TNA: tratamiento neoadyuvante.

Tabla 38. Resultados del estudio van der Hage et al, que compara la tasa de cirugía conservadora tras el tratamiento neoadyuvante (216).

Ensayo	n	Tratamiento	Tasa de CC con TA (%)	Tasa de CC con TNA (%)
EORTC 17 (216)	698	FEC	21,3	22

FEC: 5-FU, epirubicina, ciclofosfamida; CC: cirugía conservadora; TA: tratamiento adyuvante; TNA: tratamiento neoadyuvante.

Tabla 39. Resultados del estudio Scholl SM et al, que compara la tasa de cirugía conservadora tras el tratamiento neoadyuvante (217).

Ensayo	n	Tratamiento	Tasa de CC con TA (%)	Tasa de CC con TNA (%)
Scholl (217)	414	FAC	77	82

FAC: 5-FU, adriamicina, ciclofosfamida; CC: cirugía conservadora; TA: tratamiento adyuvante; TNA: tratamiento neoadyuvante.



¿Qué pacientes son candidatas al TNA?

PACIENTES CANDIDATAS

La realización de un **tratamiento neoadyuvante (TNA)** se debe llevar dentro de un **comité coordinador multidisciplinar** que cuente con radiólogo, patólogo, ginecólogo, radioterapeuta y oncólogo médico.

- Cualquier paciente candidata a un tratamiento adyuvante pero con un **cáncer de mama inoperable**:
 - Pacientes con N2 y N3
 - T2-T4
 - **Cáncer de mama inflamatorio**

} **Cáncer de mama localmente avanzado**

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- Pacientes candidatas a tratamiento adyuvante y **tumores operables pero en las que el tamaño de la lesión** con respecto al tamaño de la mama **no va a permitir una cirugía conservadora**. Por ello algunos autores consideran que a partir de T2 N0 se puede proponer TNA.
- **Cualquier paciente candidata a tratamiento adyuvante también lo es a TNA.**

PACIENTES NO CANDIDATAS

Según las últimas recomendaciones de la [NCCN](#) las pacientes son no candidatas a neoadyuvancia en los siguientes casos (218):

- Cuando la extensión del carcinoma *in situ* es muy extensa y no se puede definir el tamaño del carcinoma invasivo
- Cuando la extensión del tumor no se puede definir
- Cuando la lesión no es palpable o clínicamente evaluable



¿Qué valor tiene la respuesta?

- **No alcanzar una respuesta completa patológica conlleva un mayor riesgo de recurrencia y muerte (219).**
- Es importante identificar qué datos patológicos de evaluación de respuesta son adecuados para evaluar los cambios morfológicos y de regresión de células tumorales en pacientes con enfermedad residual después de la neoadyuvancia. Entre estos factores pronósticos figuran la clasificación patológica posterior al tratamiento de Ki-67, receptor hormonal (HR) y el estado de HER2 así como el afectación ganglionar.
- La evaluación de biomarcadores previos al tratamiento, incluido el nivel de Ki-67, el grado histológico y el subtipo molecular de cáncer de mama predicen la respuesta al TNA (220).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

- Tras un TNA e intervención quirúrgica, la **respuesta patológica es la que se alcanza a nivel histológico, es decir, la presencia o no de tumor en mama y axila: se refiere al estadiaje tras TNA.**
- Los sistemas de clasificación de la *respuesta* patológica no están bien establecidos y existen diferentes escalas. La más sencilla es la desarrollada por el MD Anderson Cancer Center (221) (Tabla 40), aunque la más utilizada es la de Miller & Payne (222) (Tabla 41).
- Actualmente, la tendencia es utilizar el [Residual Cancer Burden \(RCB\)](#), desarrollado por el MD Anderson Center (223). La combinación de mediciones del tumor primario (tamaño y celularidad) y metástasis ganglionares (número y tamaño) da un índice que permite predecir la supervivencia libre de recaída (Figura 7).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- Los métodos mencionados se han validado en quimioterapia pero no son específicos para el cáncer de mama luminal tratados con hormonoterapia neoadyuvante (224).
- Parece que una mayor infiltración linfocitaria tumoral (TIL) en la pieza quirúrgica, junto con el RCB, puede ser un factor predictor para la recurrencia en tumores HER2 + como en los triple negativos (225). **Además, parece que en esos mismos subtipos puede predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante** (226).

Tabla 40. Valoración de la respuesta patológica según el M.D. Anderson Center. *Adaptada de Kuerer H.M. et al. (221).*

Tipo de respuesta	Definición
pRC	No evidencia de tumor residual invasivo en mamas ni en ganglios linfáticos
pRPmic	Focos microscópicos de carcinoma invasivo o carcinoma invasivo $\leq 1 \text{ cm}^3$, sin evidencia de tumor residual en ganglios linfáticos
pRP	Carcinoma invasivo en menos del 50 % del tejido mamario o carcinoma invasivo $\geq 1 \text{ cm}^3$, y/o tres o menos ganglios linfáticos afectados
Sin respuesta	Carcinoma invasivo en más del 50 % del tejido mamario y/o cuatro o más ganglios linfáticos afectados

pRC: respuesta completa patológica; pRP: respuesta parcial; pRPmic: respuesta parcial patológica microscópica.

Tabla 41. Sistema de Miller & Payne. *Adaptada de Ogston K.N. et al. (222)*

Respuesta patológica local
G1 Mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva
G2 Disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, inferior al 30 % de la masa tumoral
G3 Disminución significativa de la celularidad tumoral invasiva, entre el 30 y 90 % de la masa tumoral
G4 Marcada disminución de la masa tumoral, superior al 90 %, con persistencia exclusiva de focos microscópicos
G5 Ausencia de células tumorales invasivas
Respuesta patológica ganglionar
Tipo A Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia
Tipo B Ganglios linfáticos positivos, sin cambios posquimioterapia
Tipo C Ganglios linfáticos positivos pero con evidencia de respuesta parcial
Tipo D Ganglios linfáticos con cambios posquimioterapia y sin afectación residual

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Figura 7. Residual Cancer Burden calculator

*Values must be entered into all fields for the calculation results to be accurate.

(1) Primary Tumor Bed

Primary Tumor Bed Area: (mm) X (mm)

Overall Cancer Cellularity (as percentage of area): (%)

Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease: (%)

(2) Lymph Nodes

Number of Positive Lymph Nodes:

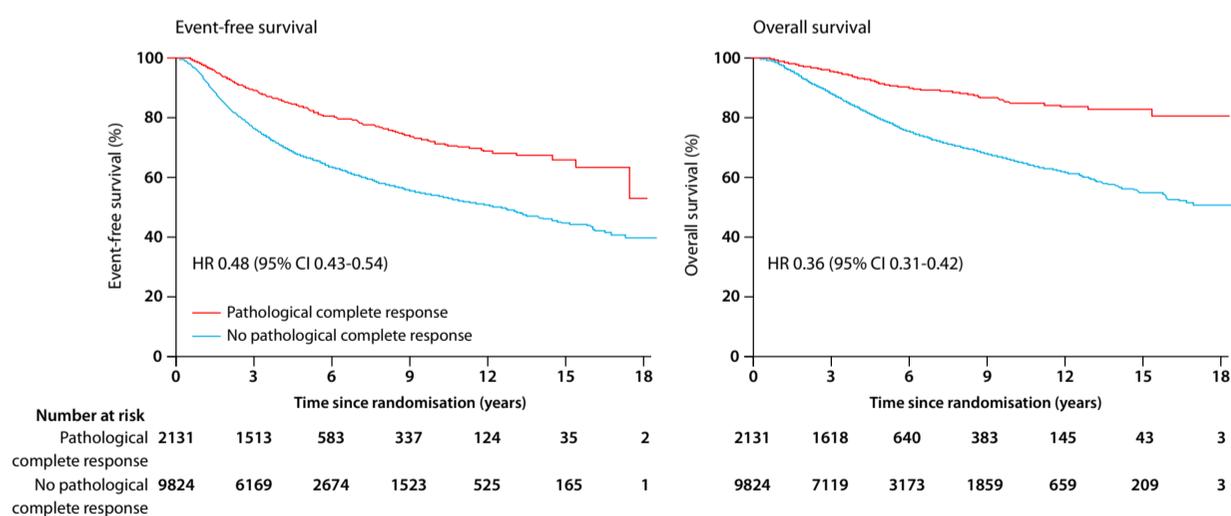
Diameter of Largest Metastasis: (mm)

Reset Calculate

Residual Cancer Burden:

Residual Cancer Burden Class:

- Obtener una pRC puede ser una buena alternativa a la SG, pero no todos los investigadores coinciden en esta afirmación (227).
- Un reciente metaanálisis (128) con más de 6.000 pacientes de 12 estudios diferentes demostró que:
 - La pRC se correlacionaba con una mejor supervivencia global y SLE. A menor enfermedad residual (en la definición de pRC), las pacientes presentaron un mejor pronóstico (Figura 8).

Figura 8. Correlación entre la pRC, SLE y SG (pRC definida como ypT0/is ypN0). Basada en Cortazar P. et al. (128).


- La correlación entre la respuesta patológica y la evolución de las pacientes fue más fuerte para los tumores triple negativos, seguidos de los HER2+ con RH negativos (125, 128, 228) (Figura 9).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

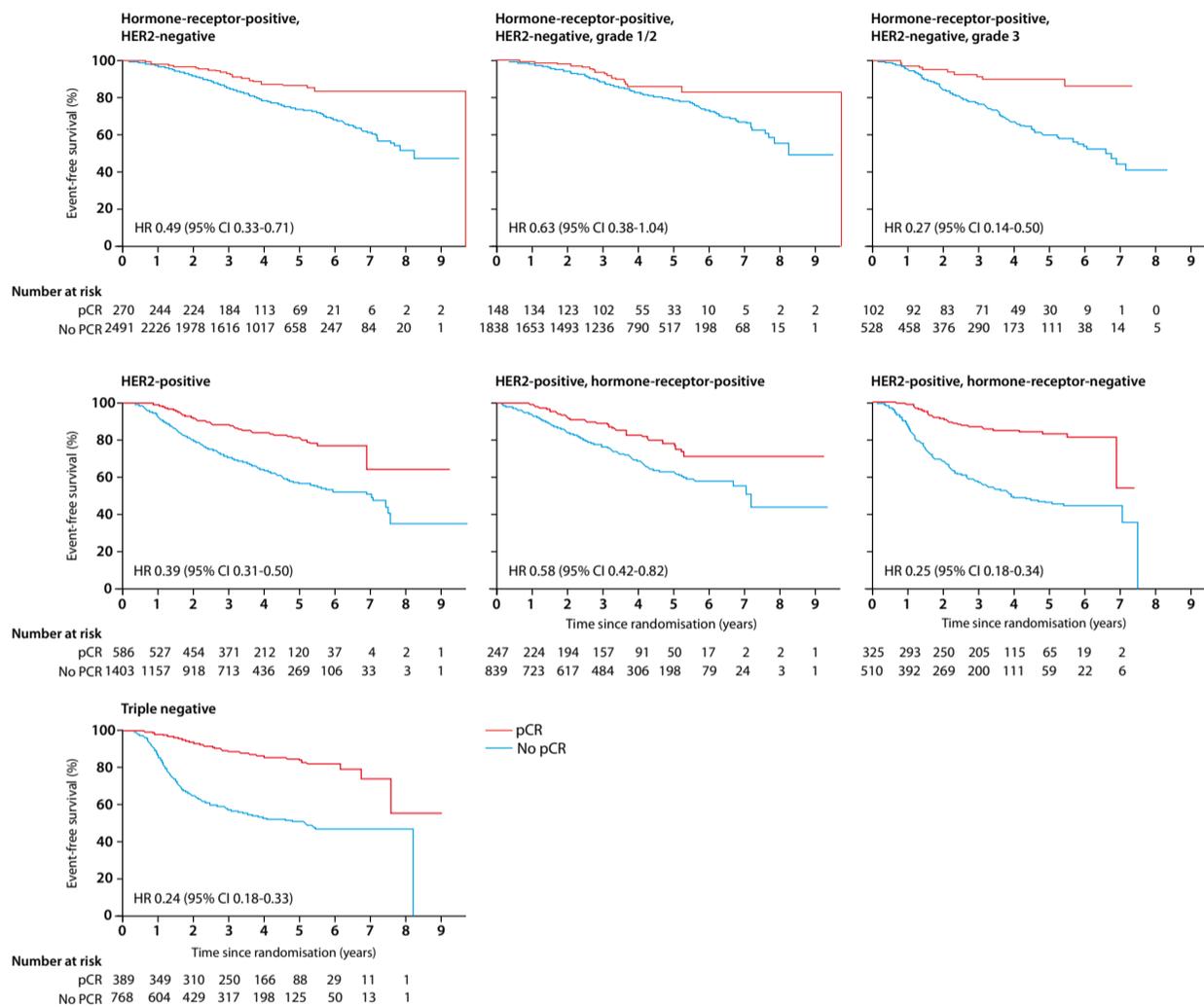
09

BIB

RES

ANE

Figura 9. Asociación entre pRC y SLE según el perfil inmunohistoquímico. Basada en Cortazar P. et al. (128).



- No se encontró relación entre la tasa de pRC y SLE al introducir un nuevo tratamiento.
- Una de las críticas del anterior metaanálisis es que no hay una definición uniforme de lo que se considera una pRC entre los estudios y que esto es básico para la correcta comparación entre ellos (213). Por ello, la FDA (229) ha propuesto dos definiciones de pRC válidas para estudios neoadyuvantes futuros, de modo que se puedan aprobar fármacos de forma acelerada, condicionados a los datos definitivos de supervivencia global y SLE.

Las definiciones de pRC son:

- ypT0/is ypN0
- ypT0 ypN0

Ambos examinados por hematoxilina/eosina.

- Existen varios indicadores de respuesta al TNA que intentan seleccionar a las pacientes que más se benefician del TNA, dado el impacto en el tiempo a la recaída y mejor pronóstico en caso de pRC (230-234).

- Ki-67

La importancia predictiva del Ki-67 varía con los estudios, lo cual puede ser debido a la falta de verificación estadística en los valores de corte utilizados. Además, los tumores ER + generalmente tienen una tasa de pRC menor, independientemente del nivel basal de Ki-67. Sin embargo, la combinación de un Ki-67 basal alto, >25 %, al diagnóstico junto con otros biomarcadores de evaluación pre-neoadyuvancia puede proporcionar información predictiva adicional para la respuesta al tratamiento que puede ayudar a identificar qué pacientes pueden beneficiarse de neoadyuvancia (220).

Por otro lado, recientemente se evidenció la asociación del ki-67 ($\leq 10\%$ vs $> 10\%$; $p = 0.0093$) con la supervivencia libre de recaída a los 5 años en pacientes con cáncer de mama precoz y en tratamiento con terapia endocrina neoadyuvante (235).

- TILs

Un metaanálisis que involucró a 3.251 pacientes informó que las TIL más altas antes del tratamiento se correlacionó con una mayor tasa de pCR en CMTN y HER2 +, pero no en tumores ER+ (236)

Tumores que contienen más del 50 % de TIL se definen como cáncer de mama con predominio de linfocitario (LPBC) y parece que son los que más responden a TNA.

El grado de elevación en el nivel de TIL durante la neoadyuvancia puede ser un indicador de respuesta microambiental tumoral y puede influir en la reducción tumoral postratamiento (220).

- Subtipo molecular

El beneficio de supervivencia derivado de la neoadyuvancia varió entre los diferentes subtipos moleculares:

HR-positivos tienen un pronóstico más favorable, aunque responden menos a la neoadyuvancia que los TN y HER2+ (220). **En conclusión, la correlación entre pCR y la supervivencia es significativa en pacientes con tumores HER2+ RH negativos y tumores triple negativos**, menos válido para HER2+ RH+ y poco útil para RH+ HER2-.



Una vez considerada a una paciente para TNA, ¿qué pruebas debo hacer específicamente para TNA?

PRUEBAS ESPECÍFICAS PARA EL TNA

- **Diagnóstico histológico** e IHQ (RE, RP y HER2) y marcadores de proliferación, como Ki-67.
 - Se han documentado cambios en el perfil IHQ tras el TNA, pero no se considera necesario y el tratamiento se guiará en función del perfil IHQ inicial (201).
- **Mamografía y ecografía mamaria bilateral.**
- **Ecografía axilar con PAAF/BAG en caso de sospecha radiológica.**
 - Cortical engrosada, irregular o nodularidad asimétrica, hilio borrado
- **RM mamaria basal con contraste:** es el mejor método para valorar la respuesta y planificar la cirugía.
- **Marcaje de la lesión:** se recomienda poner al menos tres clips si la lesión es de gran tamaño (dos periféricos y uno central) para delimitar el lecho tumoral. Permite localizar la lesión en caso de fibrosis tras TNA.
- **Exploración física:** permite realizar el estadiaje clínico, descartar un **carcinoma inflamatorio** y detectar adenopatías supraclaviculares o contralaterales que precisen ser estudiadas antes de iniciar cualquier tratamiento.



¿Cuáles son los métodos recomendados para monitorizar la respuesta?

MÉTODOS RECOMENDADOS PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA

- **Exploración física** cada 3-4 semanas.
- **Mamografía/ecografía** mamaria y axilar al final del tratamiento.
 - La ecografía axilar es el método más preciso como predictor de respuesta en comparación con la mamografía y examen físico (238, 239).
- **RM mamaria** al final del tratamiento:
 - Es la prueba que mejor permite seleccionar a pacientes para cirugía conservadora (240).
 - Capacidad de detectar enfermedad residual: sensibilidad media 0,92 y especificidad media 0,6 (241).
 - Es mejor predictor de la pRC que la mamografía (241): tiene una sensibilidad mayor para tumores HER2+ y TN (242).
- En caso de calcificaciones malignas: tras el TNA, la mamografía permite planificar la extensión de la resección (243).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- Sin embargo debemos recordar que ninguna herramienta diagnóstica es o será absolutamente perfecta en términos de confirmar o descartar la presencia de enfermedad residual tras la neoadyuvancia en todos los pacientes; incluso la evaluación patológica después del abordaje quirúrgico estándar no es completamente precisa (244).
- No hay consenso sobre el momento óptimo de repetición de imágenes para evaluar la respuesta a la neoadyuvancia. Las pautas actuales no recomiendan imágenes de rutina durante la terapia sistémica, sino más bien respaldar la repetición de estudios de imagen previamente anormales, incluyendo mamografía y/o resonancia magnética, después de completar la terapia y antes de la cirugía.

? ¿Qué estudio de extensión solicito?

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Seguiremos el **recomendado en la adyuvancia** según el estadiaje.

? ¿Se puede realizar la biopsia del **ganglio centinela (BSGC)**? ¿Antes o después del TNA?

GANGLIO CENTINELA

- Las tasas de respuesta patológica completa (pCR) en los ganglios linfáticos llega al 40 % (245).
- El uso de GC y su *timing* siguen siendo temas de debate.
- **Pacientes con cN0 (+ eco axilar negativa) pretratamiento neoadyuvante:**
 - **Se acepta BSGC pre-TNA.**
 - **Se acepta BSGC pos-TNA (246).**
 - La tasa de recaída local ganglionar es baja. En caso de cirugía conservadora + radioterapia: 0,5-2,3 %; en caso de mastectomía: 2,3-6,2 % (247).
 - En caso de GC afecto pre-TNA, en el momento de la cirugía de la mama se recomienda disección axilar.
 - En caso de GC afecto pos-TNA, si quedan células tumorales aisladas (ICT) o micrometástasis en el ganglio (ypN0i+ ó ypN1mi), se considera que son pacientes con enfermedad residual ganglionar y la disección axilar es el estándar.
- **Pacientes con cN+ :**
 - **No candidato a BSGC pre-TNA.**
 - Las tasas de éxito de BSGC en términos de detección y precisión podrían ser menos favorables debido a alteraciones del drenaje linfático por quimioterapia. En un metaanálisis reciente, la estimación de la tasa de identificación fue del 91 % y el de la ratio de falsos negativos del 13% (248). **La tasa de identificación debe ser >90 %.**

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- **Las recomendaciones serían** (245):
 1. Estadificación axilar cuidadosa antes y después de la neoadyuvancia.
 2. Marcado adecuado con clips de todos los ganglios linfáticos anormales en el momento que se hace la biopsia previo a la neoadyuvancia.
 3. Discusión multidisciplinaria y uso de nomogramas desarrollados para seleccionar pacientes con más probabilidad de pCR antes de considerar GCSN.
 4. Uso de mapeo con doble trazador para identificar mejor los ganglios centinela.
 5. Realizar una disección axilar mínima con tres o más GCSN que incluya todos los ganglios marcados.
 6. Evaluación radiológica intraoperatoria de los ganglios linfáticos extirpados para verificar la eliminación correcta y completa de todos los ganglios marcados.
 7. Evaluación clínica y ecográfica intraoperatoria de la cavidad axilar para verificar la ausencia de otros ganglios sospechosos.
 8. Evaluación patológica precisa de los ganglios linfáticos para identificar pacientes con GLSN post-neoadyuvancia (ypN+ incluyendo ypN0i+ y ypN1mic) que obligaría a una disección axilar (249, 250).
- Hay dos estudios en marcha que valoran BSGC posterior al TNA con o sin disección axilar +/- radioterapia (74, 251)
- Aunque las tasas de falsos negativos para la realización de la biopsia del ganglio centinela después de la cirugía inicial del 10 % se asocian con un riesgo de recaída locorregional (RL) <1 %, no está claro que esto siga siendo cierto para la enfermedad potencialmente resistente que queda después de TNA.



¿Cuál es el tratamiento local posterior al TNA?

TRATAMIENTO POSTERIOR AL TNA

Las decisiones del tratamiento locorregional se deben basar tanto en la extensión clínica pretratamiento como en la respuesta obtenida.

Los factores asociados, de forma independiente, a un mayor riesgo de RL son (247, 252):

- Estadio clínico N2-N3 previo al TNA
- Invasión linfovascular
- Enfermedad residual multifocal
- Tumor residual >2 cm tras el TNA
- Afectación ganglionar tras TNA
- Edad de la paciente

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

En caso de buena respuesta clínica y por imagen tras el TNA se propone cirugía conservadora (CC) +/- reconstrucción inmediata, seguida de radioterapia.

Se sugiere que la cirugía se lleve a cabo entre la 4-7 semana post tratamiento (253).

Las pacientes con RH+ deberán realizar el **tratamiento hormonal**.



¿Y radioterapia?

RADIOTERAPIA

- La evidencia actual sobre el uso de radioterapia tras el TNA es limitada (254), pues todos los estudios se han centrado en su papel tras la [quimioterapia adyuvante](#).
- En las pacientes con afectación ganglionar axilar pre-TNA, estadios I-II, y en que se consiga una pRC tanto en la mama como en la axila, puede ser que se evite irradiar los ganglios locorreionales (255).
- El tratamiento hipofraccionado (40 Gy en 15 dosis durante tres semanas) usado en el estudio START B (79) es el nuevo estándar en cáncer de mama precoz, pero su papel en las pacientes que reciben TNA aún no ha sido estudiado

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Los factores predictores de respuesta completa patológica a esquemas con quimioterapia son:

- RH negativos y alto grado histológico (228).
- En tumores HER2: el uso de trastuzumab y pertuzumab neoadyuvante.
- Dosis acumuladas de antraciclinas y taxanos adecuadas (256).
- Por perfil IHQ: los tumores triple negativos y los HER2+ son los que presentan mejores tasas de respuesta.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA LUMINAL

Tumores receptor hormonal positivo, HER2 negativo, Grado I-II y Ki-67 < 25 %:

Los tumores con este perfil IHQ presentan una pobre respuesta a la quimioterapia y/u hormonoterapia neoadyuvante (<9 %) pero en **tumores localmente avanzados** ese es el estándar.

- **En pacientes con carcinoma lobulillar e histologías de bajo riesgo, cT1-2 cN0-1, se intentará tratamiento quirúrgico de entrada; en caso contrario, tratamiento hormonal neoadyuvante.**
- **Tumores cT3-4 cN1-3: quimioterapia neoadyuvante (257).**
- **La pRC no es un factor pronóstico relevante en este subtipo (128)**

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tratamiento hormonal neoadyuvante (HNA)

- Los **carcinomas lobulillares infiltrantes** presentan diferencias morfológicas y un comportamiento biológico diferente al CDI; generalmente, tienen un perfil IHQ (93 % RE+ y solo un 11 % HER2+) y tienen una firma genética diferente del CDI (independientemente del subtipo). Salvo un pequeño porcentaje de grado III (CL variante pleomórfica) o RE negativos, **son tumores hormonosensibles con una baja probabilidad de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (258)**.
- **Con histologías tubular, mucinosa o coloide, papilar y adenoide quística, son más hormonosensibles**, probablemente porque la mayoría son RH positivos y de bajo grado histológico.
- Algunos estudios antiguos evaluaban solo la respuesta clínica con hormonoterapia neoadyuvante (HNA); posteriormente, se vio que el estado patológico ganglionar, la enfermedad residual, el *Allred score* y el ki-67 en la pieza histológica eran factores que se asociaban de forma independiente a la supervivencia libre de recaída (RFS) y a la supervivencia específica por cáncer de mama (BCS). Por ello, se desarrolló una herramienta pronóstica (*PEPI score*) que está pendiente de validación y que permitiría seleccionar a aquellas pacientes con mayor riesgo ($PEPI\ score \geq 4$) para quimioterapia adyuvante (Tabla 42) (259).
- Recientemente (2020) se ha validado el ki-67 como factor predictor de la respuesta al HNA. Se identificó un subgrupo con elevados niveles basales de ki-67 en los que, a las dos semanas de tratamiento con inhibidores de aromatasa, se podía predecir que los que presentasen un reducido valor de ki-67 solo necesitarían HNA, mientras que aquellos en los que el valor de ki-67 se mantuviese elevado, serían candidatos a otros tratamientos adyuvantes (260).

Tabla 42. PEPI score. Adaptada de Ellis M.J. et al. (259).

PEPI score: Riesgo de recaída según la evaluación posoperatoria					
Preoperative Endocrine Prognostic Index (PEPI)					
Patología, biomarcadores		RFS		BCS	
		HR Puntos		HR Puntos	
Tamaño tumoral	T1/2	-	0	-	0
	T3/4	2.8	3	4.4	3
Status ganglionar	N0	-	0	-	0
	N+	3.2	3	3.9	3
Nivel Ki 67	0-2,7 %	-	0	-	0
	>2,7-7,3 %	1.3	1	1.4	1
	>7,3-19,7 %	1.7	1	2.0	2
	>19,7-53,1 %	2.2	2	2.7	3
	>53,1 %	2.9	3	3.8	3
Allred RE	0-2	2.8	3	7.0	3
	3-8	-	0	-	0

RFS: supervivencia libre de recaída; BCS: supervivencia específica por cáncer de mama.

Riesgo de recaída:

PEPI score 0=bajo riesgo;

PEPI score 1-3: riesgo intermedio;

PEPI score ≥ 4 : alto riesgo recaída.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- El tratamiento **HNA no se recomienda en pacientes premenopáusicas**, dada la menor tasa de pRC obtenida en los estudios (134). Solo se propondría en este perfil de pacientes junto con inhibidores de aromatasa y supresión de la función ovárica con análogos o antagonistas de la GnRH (261).
- **Los inhibidores de aromatasa** (anastrozol, letrozol o exemestano) obtienen una mayor tasa de respuesta que el tamoxifeno y, por ello, son el tratamiento **de elección en pacientes posmenopáusicas** (262).
- En pacientes posmenopáusicas, el tratamiento neoadyuvante hormonal consigue la misma tasa de respuestas y cirugía conservadora que la quimioterapia neoadyuvante (263). En la Tabla 43-Tabla 44 se detallan estos estudios.

Tabla 43. Estudio de Semiglazov et al que compara quimioterapia vs. hormonoterapia neoadyuvante (263).

Estudio	N.º pacientes posmenopáusicas	Esquema neoadyuvante	Resultados
Semiglazov et al (263)	239	ANA o EXE x 3 meses. vs. AP x 4	pRC 3 % vs. 6 % (p>0,05) Progresión 9 % vs. 9 % Cirugía conservadora 33 % (QT) vs. 24 % (HT) (p>0,058)

ANA: anastrozol; EXE: exemestano; AP: adriamicina, paclitaxel; pRC: respuesta patológica completa; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia.

Tabla 44. Estudio de Alba et al que compara quimioterapia vs. hormonoterapia neoadyuvante (134).

Estudio	N.º pacientes posmenopáusicas	Esquema neoadyuvante	Resultados
Alba et al (134)	95	EXE x 3 meses vs. EC x4-D x4	Respuesta clínica (por RMN): 66 % (QT) 48 % (HT) (p=0,075) Cirugía conservadora: 47 % (QT) vs. 56 % (HT) (p=0,2369)

EXE: exemestano; D: docetaxel; EC: epirrubicina, ciclofosfamida; pRC: respuesta patológica completa; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; RMN: resonancia magnética nuclear

- La duración mínima del tratamiento HNA recomendada es de 4-8 meses, pero se individualizará según las condiciones físicas de la paciente y la respuesta clínica:
 - En caso de beneficio clínico, se puede continuar con el tratamiento >4 meses
 - En caso de progresión, se recomienda cirugía

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tumores receptor hormonal positivo, HER2 negativo, Grado III o/y Ki-67 > 25 %:

Los tumores con este perfil IHQ presentan mejor respuesta al TNA con quimioterapia

- El tratamiento de elección es un esquema secuencial de antraciclinas y taxanos (264). En las Tabla 45 - Tabla 47 se presentan tres de los estudios más importantes en este sentido.

Tabla 45. Estudio NSABP B27 con antraciclinas y taxanos en neoadyuvancia (265).

Estudio	Tratamiento	Resultados (grupo 1; grupo 2; grupo 3)
NSABP B27 (265)	1) AC-> Cir 2) AC->D->Cir 3) AC-> Cir->D	<ul style="list-style-type: none"> • SLE 5a: 67,7 %; 71,1 %; 70 %. Grupo 2 vs. grupo 1: HR 0,71; IC 95 %: 0,55-0,91; p=0,007 • pRC: 12,9; 26,1; 14,4 p< 0,0001 • SLR 5a: 69,6 %-74 %. Grupo 2 vs. grupo 1: HR 0,85; IC 95 %: 0,71-1,02; p= 0,08. • Sin diferencias en la SG. La adición de D disminuye recurrencia local (p=0,0034) y aumenta pRC

AC: adriamicina, ciclofosfamida; Cir: cirugía; D: docetaxel; HR: hazard ratio; pRC: respuesta completa patológica; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SLP: supervivencia libre de progresión; SLR: supervivencia libre de recaída.

Tabla 46. Estudio EORTC10994/BIG1-00 con antraciclinas y taxanos en neoadyuvancia (266, 267).

Estudio	Tratamiento	Resultados (grupo 1; grupo 2; grupo 3)
EORTC10994/BIG1-00 (266, 267)	FEC x 6 precirugía vs. adyuvante D x 3->E+D x3	<ul style="list-style-type: none"> • SLP 5a: 65,1 % para D->ED vs. 60,8 % para FEC (HR=0,85 -a favor de D->ED-; IC 98 %: 0,71-1,02; p=0,035) • SG 5a: 81,4 % para D->ED vs. 80,2 % para FEC (HR=0,89; IC 98 %: 0,69-1,14; p=0,28) • La QT neoadyuvante es equivalente al tratamiento adyuvante. La adición de taxanos mejora la respuesta

D: docetaxel; FEC: 5-FU, epirrubicina, ciclofosfamida; HR: hazard ratio; patológica; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión

Tabla 47. Estudio ECTO con antraciclinas y taxanos en neoadyuvancia (268).

Estudio	Tratamiento	Resultados (grupo 1; grupo 2; grupo 3)
ECTO (268)	Cir-A-CMF (brazo A) Cir-AP-CMF(brazo B) AP-CMF-Q (x) (brazo C)	<ul style="list-style-type: none"> • SLP 69 % brazo A vs. 76 % brazo B vs. 72 % brazo C • SG 82 % brazo A vs. 85 % brazo B vs. 84 % brazo C • CC: 63 % brazo C vs. 34 % brazos A y B p<0,001, a favor del tratamiento preoperatorio

AP-CMF-Q: adriamicina, paclitaxel-quimioterapia de ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; Cir: cirugía; CC: cirugía conservadora; Cir-A-CMF: cirugía-antraciclina-ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; Cir-AP-CMF: cirugía-adriamicina, paclitaxel-ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión;

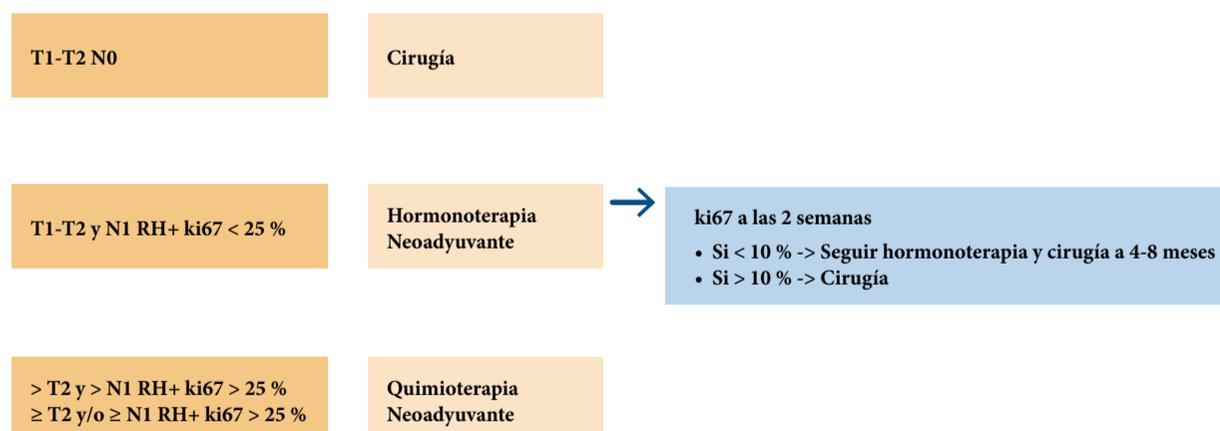
En cuanto a la secuencia de tratamiento, puede ser favorable la administración de los taxanos previamente a las antraciclinas en beneficio de retrasar la toxicidad de éstas últimas (269).

En pacientes que no pueden tolerar las antraciclinas disponemos de un estudio con doxorubicina liposomal (270). La tasa de pCR en la mama fue del 18,75% (IC del 95%: 11,5 a 26,0%). Este resultado nos permite rechazar la hipótesis nula ($pCR \leq 8\%$) con $p < 0,001$ y probar la hipótesis alternativa ($pCR > 8\%$). Setenta y dos pacientes habían sido diagnosticados con afectación; 24 de estos se negativizaron, con una tasa de conversión del 33,3% (IC del 95%: 22,5-44,2%). Entre los diferentes subtipos de cáncer de mama, el subtipo triple negativo ($n = 16$) tenía una pCR mucho más alta, con 43,75%. De hecho, se observó pCR en todos los subtipos de cáncer de mama, con la excepción del subtipo luminal A.

De todas formas, en pacientes con neurotoxicidad previa se desaconseja el uso de taxanos y en aquellas con factores de riesgo cardiovascular / frágiles se podría omitir las antraciclinas (271).

En conclusión:

- La adición de taxanos se basa en un aumento de la pCR, tasa de cirugía conservadora y supervivencia global (272, 273).
- La duración óptima del tratamiento recomendada es de entre seis y ocho ciclos.
- La valoración clínica de la respuesta a los dos ciclos nos da una importante información de la quimiosensibilidad/resistencia al tratamiento (274, 275): el estudio GeparTrio (276) no consiguió demostrar que el cambio de tratamiento tras el fallo a antraciclinas y taxanos aumentara la tasa de respuestas.
- Un posible algoritmo terapéutico para las pacientes con tumores luminales sería el siguiente (Adaptado de (277)(Dowsett et al. 2020) Realizado por la autora:



- **Tras el tratamiento sistémico:** seguir las mismas pautas dadas de tratamiento local y hormonal. Hemos de mencionar aquí que en SABCS 2019 se han presentado cuatro estudios (278-281) que exploraban la posibilidad de omitir la cirugía en pacientes que, tras quimioterapia neoadyuvante, demostraban ausencia de enfermedad bien en las biopsias o en las imágenes pre-quirúrgicas. Aunque la eficacia de una biopsia para determinar si queda o no enfermedad residual es aún baja, la comunidad científica ha emprendido un camino hacia evitar la intervención quirúrgica en un porcentaje no desdeñable de las pacientes.

- En caso de no conseguir una respuesta completa patológica solo disponemos de un estudio fase III en RH+/- HER2- (estudio CREATE-X) (282) con 910 pacientes asiáticas que fueron aleatorizadas a seguir con capecitabina x 8 ciclos o tratamiento hormonal adyuvante en caso de RH+. Se consiguió una mejora en la SLE a los dos años (82,8 % vs. 74 %) y en la SG (94 % vs. 89,2 %).
- El beneficio fue mayor en RH negativos que para RH+ (HR 0,58 vs. 0,84).
- Por tanto, en pacientes jóvenes con enfermedad residual y tumores TN se debe considerar.
- En conclusión, se aconseja seguir solo con el tratamiento hormonal adyuvante independientemente de haber conseguido o no una pCR (218).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

- El TNA se asocia a pRC hasta en un 30-40 % (Figura 9) (128).
- La pRC es un factor pronóstico en este subgrupo (128, 283).
- Tras el TNA se consigue una conversión de cirugía conservadora de casi un 53% (284).
- El TNA consistirá en la administración de antraciclinas y taxanos. Además, teniendo en cuenta el impacto en el pronóstico de la enfermedad que causa la no obtención de la pCR (285), se han estudiado esquemas que introducen también otros fármacos.

Nab-paclitaxel

- Un estudio reciente (GeparSepto) con nab-paclitaxel (NAB-P) en el TNA mostró diferencias con relevancia clínica en pRC en las pacientes TN (286) (Tabla 50). Las críticas han sido (287):
 - El 50 % de las pacientes era RH+ y, por tanto, el análisis de subgrupos solo puede ser generador de hipótesis.
 - La neurotoxicidad fue mayor para NAB-P; grado 3-4: 10 % vs. 3 %.
 - Fue necesaria una enmienda para reducir la dosis de NAB-P.
 - Faltan datos de supervivencia.
- Además, recientemente se han presentado los datos del estudio ETNA. Se trata de un estudio de fase III que no muestra diferencias en la tasa de pRC entre NAB-P y paclitaxel convencional neoadyuvante (pRC 18,1 % para paclitaxel y 22,5 % para NAB-P) (288). La diferencia bruta fue del 3,9 % para una *odds ratio* (OR) de 0,77 (0,52, 1,13) y una diferencia no significativa (p= 0,1858).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 48. Estudio GeparSixto sobre terapia neoadyuvante en tumores triple negativos.

Estudio	N	Esquema	pRC
GeparSixto (289, 290) Estudio Fase II	Grupo con C: 296 aleatorizados, 295 inician tratamiento (158 TN)	P(semanal) + AL(semanal) + B (solo si TN)	C vs. no C en <i>BRCA1/2</i> mutada: 58 % vs. 32 %; p= 0,02
	Grupo sin C: 299 aleatorizados, 293 inician tratamiento (157 TN)	P(semanal) + AL(semanal)+ B (solo si TN) + C (si HER2+, en lugar de B recibieron L + TR)	C vs. no C en TN: 53,2 % vs. 36,9 %; p=0,005

AL= adriamicina liposomal; B= bevacizumab; C= carboplatino; AUC 1.5 [2 para los primeros 329 pacientes] una vez a la semana) días 1,8 cada 21 días; P=paclitaxel; pRC: respuesta completa patológica; TN: triple negativos; TR= trastuzumab.

Tabla 49. Estudio GALGB 40603 (Alliance) sobre terapia neoadyuvante en tumores triple negativos.

Estudio	n	Esquema	pRC
GALGB 40603 (291) Estudio Fase II	443	T (semanal) x 12 → ddAC x4 T (semanal) x 12 + B → ddAC x4 T (semanal) x 12 + C x 4 ddACx4 → ddAC x4 T (semanal) x 12 + C x 4 + B → ddAC x4	C vs. no C: 54 % vs. 41 % p=0,0029

B= bevacizumab; C= carboplatino AUC 6 cada 21 días x 4 ciclos; ddAC= dosis densas adriamicina y ciclofosfamida; pRC: respuesta completa patológica

Tabla 50. Estudio GeparSepto sobre terapia neoadyuvante en tumores triple negativos (286, 292, 293).

Estudio	n	Esquema	pRC
GeparSepto (286, 292, 293)	1206 (276 TN)	T (semanal) x 12 → EC x 4 NAB-P (semanal) x 12 → EC x 4 (si HER2+: TR + PER)	NAB-P vs. P : 38,4 % vs. 29 % (p=0,00065) En TN NAB-P vs. P: 48 % vs. 26 % (p= 0,00027)

En el tamaño muestral se incluyen las pacientes que recibieron tratamiento. EC= epirubicina y ciclofosfamida; L: lapatinib; NAB-P: nab-paclitaxel 125 mg/m² 1,8,15 /28d x 4; P=paclitaxel; PER= pertuzumab; pRC: respuesta completa patológica; TN: triple negativos; TR= trastuzumab.

En [SABCS 2017](#) se han actualizado los datos de este último estudio demostrando una DFS 87,1 % vs. 80,7 % a los tres años y a los cuatro años de 83,5 % vs. 76,2 %. Además, en el subgrupo TN la diferencia de DFS fue mucho mayor que en otros subgrupos, llegando al 83,1 % vs. 73,4 % y al 78,7 % vs. 68,6 % a los tres y cuatro años, respectivamente (293).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Las sales de platino (cisplatino y carboplatino):

- Son activas en el CMTN precoz y metastásico (294).
- Diferentes estudios han evaluado su papel en el escenario neoadyuvante (289, 291) (Tabla 48 - Tabla 50).
- En conclusión, todos muestran una mayor tasa de pRC, pero con mayor toxicidad.
- Su impacto a largo plazo es desconocido (295, 296).
 - En el estudio GeparSixto la SLE a tres años aumentó del 76,1 % al 85,8 % al añadir carboplatino (HR=0,56; IC95 % 0,33-0,96; p=0,035). Solo 50 de las 291 pacientes incluidas presentaban mutaciones en BRCA1 y BRCA2.
 - En el estudio CALGB 40603 (Alliance), la adición de carboplatino no mejoró de forma significativa la SLE a tres años (HR=0,84; p=0,53) y los nuevos resultados a 5 años tampoco han reflejado diferencias en esta variable.
- Una de las críticas de estos estudios es la inclusión de diferentes pacientes (tipo de tumor) y diferentes esquemas/dosis de carboplatino.
- El metaanálisis de 9 estudios aleatorizados (GEICAM/2006-03, GeparSixto GBG66, CALGB 40603 Alliance, UMIN000003355, Aguilar Martinez fase II aleatorizado 2015, NCT01276769, GeparOcto GBG84, WSG-ADAPT, BrighNess) (297) que incluyeron 2.109 pacientes, demuestra un incremento de pCR al añadir platino de 37,0% a 52,1% (OR 1,96, IC 95% 1,46-2,62, P <0,001). La pCR también fue mayor en el análisis de los tres ensayos (N = 611) que usaron el mismo régimen en ambos grupos de paclitaxel semanal (con o sin carboplatino) seguido de antraciclina y ciclofosfamida (O 2,53, IC 95% 1,37-4,66, p = 0,003). No se observaron diferencias en SLE ni SG.
- **En pacientes con tumores triple negativo el tratamiento neoadyuvante basado en platino se asocia a un incremento de pCR con el coste de un incremento de toxicidad hematológica.**

Terapia dirigida: bevacizumab

Según un metanálisis reciente, combinar bevacizumab con quimioterapia en los tumores triple negativos aporta un beneficio significativo en pCR pero esto no se traduce en ausencia de enfermedad a largo plazo o en una mejor supervivencia global (298) y, por ello, no está indicado su uso en este contexto.

Inmunoterapia neoadyuvante:

- Hay un conjunto de pacientes con tumores TN que tienen una respuesta inmune continua dentro del microambiente tumoral.
- La expresión de PD-L1 es un método adaptativo de resistencia tumoral a los linfocitos infiltrantes de tumores que, a su vez son necesarios para la respuesta a la quimioterapia.
- Los datos sugieren un papel para la regulación inmune de la respuesta a la quimioterapia y respaldan el concepto de que el bloqueo de los puntos de control inmunitario puede favorecer una respuesta duradera por parte de los mecanismos inmunes y en combinación con quimioterapia.

- Presentamos a continuación los estudios más importantes hasta la fecha:

El estudio KEYNOTE-522 (NCT03036488)(299), en el que se comparaban dos grupos de pacientes con cáncer de mama triple negativo en tratamiento con pembrolizumab más quimioterapia neoadyuvante o bien placebo más quimioterapia neoadyuvante. Mostró cómo la adición de pembrolizumab a la TNA aumentó cuantitativamente la tasa de pCR independientemente de los niveles de PDL1, así como mostró una tendencia favorable en la supervivencia libre de eventos (EFS) con una mediana de seguimiento de 15,5 meses (Tabla 50). Las toxicidades \geq Grado 3 fueron del 76,8% y 72,2% respectivamente y la neutropenia fue la principal toxicidad en ambos grupos (300).

En el estudio I-SPY2, la pCR fue del 60% cuando pembrolizumab se administra en combinación con paclitaxel seguido de antraciclinas (301).

Tabla 51. Estudio I-SPY2 (301) sobre pembrolizumab administrado con paclitaxel seguido de antraciclinas.

Table 1. Final Predictive Probabilities of Success of 4 Cycles of Pembrolizumab With Paclitaxel Followed by Anthracyclines in Phase 3 Testing in the 3 ERBB2 Biomarker Signatures^a

Biomarker Signatures	Estimated Rate of Pathologic Complete Response (95% Probability Interval)		Probability, %	
	Pembrolizumab (n=69)	Control (n=181)	Probability Superior to Control	Predictive Probability of Success in Phase 3 Trial
ERBB2 negative	44 (33-55)	17 (11-23)	>99.9	98.5
HR positive/ERBB2 negative	30 (17-43)	13(7-19)	>99.9	99.6
TNBC	60 (44-75)	22(13-30)	99.6	83.4

Abbreviations: HR, hormone receptor; TNBC, triple-negative breast cancer.

^a The pembrolizumab regimen graduated in all 3 signatures, based on the predefined efficacy threshold for graduation (85 % probability of success in a 300-patient phase 3 trial). As enrollment to an investigational arm progresses, the probability of success in a phase 3 trial is continually updated based on longitudinal magnetic resonance imaging assessments and pathologic responses in patients who have had surgery. Agents graduate and accrual to the investigational arm closes when the predictive probability of success is updated after all patients in the investigational arm have completed surgery, thus graduates can have a final predictive probability of less than 85 %, but are still considered graduates.

A pesar de tener pendiente los datos de supervivencia, en julio 2021 la FDA aprobó pembrolizumab (Keytruda®) para el tratamiento neoadyuvante de tumores triple negativos en combinación con quimioterapia y su uso posterior en monoterapia tras la cirugía.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 52. Estudio KEYNOTE-522 (300) sobre pembrolizumab neoadyuvante en tumores triple negativos

Estudio	Diseño	Esquema	Objetivos
KEYNOTE-522(300)	<ul style="list-style-type: none"> • Fase III • T1cN1-2/T2-4N0-2 • 784pac. Pembro, 390 pac. Pbo. • Seguimiento 15,5 meses (rango, 2,7-25,0) 	Pembro +(T (semanal)+ C x4 → AC/EC x4) → CIR→ Pembro x 9 o PD o Tox. Pbo+(T (semanal)+ Cx4 → AC/EC x4) → CIR→ Pembro x 9 o PD o Tox.	<ul style="list-style-type: none"> • pCR (ypT0/ypTis ypN0) Pembro. vs. Pbo: PD-L1+ : 68,9 % vs. 54,9 % PD-L1-: 45,3 % vs.30,3 % • EFS Pembro vs. Pbo HR 0,63 (95 % CI, 0,43-0,93)

Pembro: Pembrolizumab 200mg/3 semanas; Pbo: Placebo; T: taxol; C: carboplatino, podía ser (AUC 5)/ 3semanas o AUC 1.5 semanal; AC/EC: doxorubicina y ciclofosfamida o epirubicina y ciclofosfamida; PD: progresión; Tox: toxicidad; EFS: supervivencia libre de eventos

- En base a los buenos resultados del estudio IMpassion130 (302, 303), en el que de las 369 pacientes con PDL1 +, un 20% no tenían metástasis y la combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel demostró una pCR del 58% vs 41% en el grupo de placebo + quimioterapia, lo que supone un incremento estadísticamente significativo del 17%. El beneficio de atezolizumab fue mayor en aquellos pacientes con PD-L1 \geq 1%. Sin embargo, todas obtuvieron mayor pCR independientemente del estado de PD-L1. Estos datos están en línea con los resultados de KEYNOTE-522 y sugieren que, a diferencia del TNBC metastásico, la positividad de PD-L1 no es requerida como biomarcador predictivo en la enfermedad en etapa temprana, sino que describe un fenómeno de inmunogenicidad que da como resultado una mejora general de la actividad del tratamiento.
- En SABCS 2020 se presentaron los datos de calidad de vida del IMPassion130, en el que se demostró que la adición de atezolizumab a la quimioterapia neoadyuvante no se asoció con un efecto perjudicial sobre la calidad de vida. Sin embargo, la intensidad de los efectos secundarios inducidos por el tratamiento no aumentaron con cada ciclo de terapia neoadyuvante en ambos brazos(304).
- En conclusión, tanto atezolizumab como pembrolizumab aumentan las tasas de pCR cuando se agregan a la quimioterapia secuencial basada en taxanos / antraciclinas. Mientras tanto, si se confirma un beneficio con respecto a los resultados a largo plazo, se espera que la inmunoterapia se convierta en un componente estándar de la terapia neoadyuvante para los TNBC de alto riesgo.
- Pacientes con mutaciones BRCA
 - La presencia de mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 se presenta en un 15 % de pacientes triple negativas .
 - Los genes BRCA son reguladores críticos de la maquinaria de reparación del ADN, la pérdida la función de BRCA puede hacer que estos tumores sean particularmente sensibles a agentes nocivos en el ADN, incluidas las sales de platino (305).
 - En el metaanálisis de los estudios con platino neoadyuvante (297) los resultados en el subgrupo de enfermas con mutaciones BRCA mostraron tasas globales más elevadas de pCR pero sin efecto adicional de añadir carboplatino (54,3 vs. 58 %, p: 0,0711); sin embargo esta población representó solo el 4,55 % del total (96/ 2.109).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- Mientras que las guías avalan el uso de la quimioterapia basada en platino como la opción preferida en pacientes con CMTN metastásico asociado a BRCA expuestos a antraciclinas y taxanos previamente (306), en el contexto neoadyuvante, varios estudios han demostrado que la monoterapia con un derivado del platino es una opción muy activa en este subgrupo de pacientes especialmente si son triple negativos. Sin embargo, repasamos a continuación los estudios más importantes.
- En SABCs 2019 se presentó la actualización del estudio fase II TBCR031 (INFORM) (307). En 118 pacientes portadoras de mutación en BRCA1 (69%)/BRCA2 (30%)/el 2% tenían ambas mutaciones. Los tumores bien TN (70%) o RH positivos (30%) HER2 negativo se aleatorizaron a recibir CDDP (cisplatino) neoadyuvante vs. AC (doxorubicina y ciclofosfamida). El 45% tenía afectación ganglionar al inicio del estudio. En la Tabla 53 se muestran los resultados. La tasa de pCR fue del 18% con CDDP y del 26% con AC, HR 0,70 (IC 90%, 0,39 a 1,2). El riesgo de RCB 0 o 1 (RCB 0/1) fue del 33% con CDDP y del 46% con AC (HR 0,73; IC del 90%, 0,50 a 1,1). Ambos regímenes fueron generalmente bien tolerados sin toxicidades inesperadas. Demuestra que la pCR o RCB 0/1 no es significativamente mayor con CDDP que con AC en portadoras BRCA con cáncer de mama HER2 negativo en estadio I-III para CMTN y ER + / enfermedad negativa para HER2 (Tabla 51). La actividad de CDDP fue notablemente menor en portadores de BRCA con cáncer de mama con receptores de hormonas positivos, aunque el tamaño de la muestra fue pequeño.

Tabla 53. Estudio TBCR031(307): cisplatino vs. antraciclinas neoadyuvante en pacientes con mutación BRCA

Estudio	Diseño	Esquema	Objetivos
TBCR031 (INFORM trial)(307)	<ul style="list-style-type: none"> • Fase II • gBRCA1 y/o 2m • T1-3 N0-3 • T1 ≥ 1,5 cm o N+ • 118pac. • TN/Luminal 	60 pac.: CDDP 75 mg/m ² /21d x 4 58 pac.: AC (doxorubicina 60 mg/m ² ; ciclofosfamida 600 mg/m ² cada 2-3 semanas x 4)	<ul style="list-style-type: none"> • pCR (ypT0/ypTis ypN0) CDDP vs. AC: 18% vs. 26% RR 0.70 (IC 90%, 0,39- 1,2) TN: 23% vs. 29% RH+: 6%vs.21% • RCB 0/1 CDDP vs. AC: 33%vs.46% RR 0.73 (0,50-1,1)

gBRCAm: mutación germinal en gen BRCA; TN: triple negativo; CDDP: cisplatino; AC: doxorubicina, ciclofosfamida;

- En las Tabla 54 - Tabla 56 se muestran otros estudios neoadyuvantes en esta población y llegamos a la conclusión de que la monoterapia con cisplatino no es superior al esquema AC (290, 308, 309).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 54. Estudio GeparSixto (290) cisplatino vs. antraciclinas neoadyuvante en pacientes con mutación BRCA

Estudio	Diseño	Esquema	Objetivos
GeparSixto (290)	<ul style="list-style-type: none"> • 50 pac. gmBRCA1 y/o 2 • TN 	25 pac.: P(semanal) + AL(semanal) + B (solo si TN) 25 pac.: P(semanal) + AL(semanal) + B (solo si TN) + C	<ul style="list-style-type: none"> • pCR 65,4% vs. 66,7%

AL= adriamicina liposomal; B= bevacizumab; C= carboplatino AUC 1.5 [2 para los primeros 329 pacientes] una vez a la semana) días 1,8 cada 21 días; P=paclitaxel.

Tabla 55. Estudio Brightness (308) cisplatino y veliparib neoadyuvante en pacientes con mutación BRCA

Estudio	Diseño	Esquema	Objetivos
Brightness(308)	<ul style="list-style-type: none"> • Fase III • 92 pac. gmBRCA1 y/o 2 • TN 	22 pac.:P – AC 24 pac.:P+CBDCA-AC 46 pac.:P+CBDCA+V- AC	pCR 41% 50% 57%

P: paclitaxel (80 mg/m² semanal x 12); CBDCA: carboplatino (AUC 6/3 semanas x 4); V: veliparib 50 mg oral/12 h.

Tabla 56. Estudio NEOTALA (309) talazoparib neoadyuvante en pacientes con mutación BRCA

Estudio	Diseño	Esquema	Objetivos
NEOTALA(309)	<ul style="list-style-type: none"> • 20 pac. gmBRCA1 y/o 2 • 15 TN/5 Luminal 	Talazoparib x 6 meses	pCR 53%

- **En conclusión: a diferencia de pacientes no portadoras, en gBRCAm los estudios no sugieren el beneficio de añadir carboplatino +/- veliparib (inhibidor de PARP), la combinación de paclitaxel y/o secuencia antraciclinas.**

1. **Tras el tratamiento sistémico:** seguir las mismas pautas dadas de tratamiento local.
2. En caso de ypT1–4N0 y/o pN≥1 se recomienda administrar capecitabina (6-8 ciclos) (282). En este sentido debemos recordar el metaanálisis presentado en SABCS 2019 (310) del impacto de la capecitabina. De las más de 15.000 mujeres tratadas con este fármaco, su uso no se asoció con una mejora significativa en la DF. Sin embargo, el análisis por subtipos mostró que solo las pacientes con CMTN obtenían beneficios en supervivencia, particularmente cuando se agregó capecitabina al tratamiento sistémico. Cuando se agregó capecitabina al tratamiento sistémico, esta ventaja de supervivencia mejoró a 22% (HR: 0,778).
3. Las sales de platino no se aconsejan en caso de no pCR según los resultados el estudio ECOG-ACRIN EA1131 presentados en ASCO 2021(311).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

4. Como se ha mencionado previamente y en el capítulo sobre tratamiento adyuvante, en cáncer de mama triple negativo con mutación BRCA, en aquellas portadoras de BRCA1 o 2 con alto riesgo de recaída, el uso de olaparib se asoció a mejorías en la supervivencia libre de enfermedad invasiva o a distancia que placebo(198).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

- Recordemos que la baja expresión de los RH, HER2 IHC 3+, un valor alto de Ki-67, así como un número elevado de copias de HER2 se asocian significativamente con una mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante que incluya antiHER2.
- Todos los estudios en los que se administra trastuzumab neoadyuvante han mostrado una tasa de pRC del 18 % al 65 % (Tabla 57 - Tabla 63).
- El orden en el que se administren las antraciclinas y trastuzumab + taxanos no tiene impacto en la pRC (312).
- Diferentes estudios han evaluado el papel del pertuzumab y el trastuzumab en el TNA:
 - Estudio NeoSphere (31): la pRC de las pacientes RH negativo HER2+ fue mayor tras la adición de biterapia anti-HER2 y quimioterapia que para aquellas RH+ HER2+.
 - Estudio TRYPHAENA (313): valoraba, además de la tasa de pRC, la toxicidad cardíaca de concomitar dos fármacos anti-HER2 con antraciclinas. No hubo diferencias en cuanto a seguridad cardíaca.
 - Estudio [BERENICE \(314\)](#), valoró el uso del paclitaxel en lugar del docetaxel concomitante a trastuzumab y pertuzumab. Las tasas de pRC fueron 61,8 % y 60,7 % en las cohortes con paclitaxel y docetaxel respectivamente sin hallar diferencias significativas. El mayor porcentaje de pRC fue en los tumores HER2-enrich por PAM50 (75,0 % and 73,7 %, respectivamente) (315).
 - El estudio PERUSE (316), el estudio GeparSepto (286) (cohorte HER2+) y un fase II (317) demuestran que el paclitaxel también podría ser utilizado en vez del docetaxel para combinar con el doble bloqueo trastuzumab-pertuzumab.
 - El estudio KRISTINE (318) ha demostrado que asociar pertuzumab con TDM1 no fue mejor en cuanto a tasas de repuesta que un tratamiento convencional de quimioterapia, trastuzumab y pertuzumab. Además, con un seguimiento medio de 37 meses, la supervivencia libre de evento fue mayor con TDM-1 + P (HR 2,61 [IC del 95%: 1,36 a 4,98]) con más eventos de progresión locorregional antes de la cirugía (15 [6,7%] frente a 0) en el brazo de TDM1(319).
- En julio de 2015, la EMA aprobó el uso del pertuzumab neoadyuvante para tumores >2cm o con N+, quedando pendiente de los resultados del [estudio APHINITY \(320\)](#). Recientemente se han actualizado los datos mostrando un beneficio en pacientes con afectación ganglionar.
- Con los datos obtenidos de pacientes tratados en la práctica clínica (321), ha sido posible verificar que la adición de pertuzumab a trastuzumab neoadyuvante junto con quimioterapia aumenta sustancialmente la tasa de pCR, especialmente en aquellos que por PAM50 son tumores HER2 enrich o luminales (322).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Los esquemas sin antraciclinas han demostrado similar tasa de pCR, con mejor perfil de toxicidad.

- El estudio (TRAIN-2), un fase III que comparaba QT con o sin antraciclinas con el doble bloqueo anti-HER2 (FEC x 3 seguido de paclitaxel + Carboplatino x 6 ciclos o paclitaxel/Carboplatino x 9 ciclos), ambos grupos con trastuzumab y pertuzumab no demostró diferencias estadísticamente significativas en pCR ($p = 0,95$) entre los grupos con y sin antraciclinas. La toxicidad grado III fue similar en ambos grupos, con mayor tasa de neutropenia febril en el grupo de antraciclinas (10% vs 1%; $p = 0,0001$)(323). Con una mediana de seguimiento de 48,8 meses, tampoco hay diferencias en SLE y SG, pero sí una disminución más frecuente de la FEVI con las antraciclinas (7,7% vs 3,2%; $p = 0.04$) (324)

En 2020, en ESMO y ASCO se presentaron resultados de varios estudios sobre estrategias de reducción de la quimioterapia:

- El ensayo PHERGain investigó el tratamiento adaptado a la respuesta metabólica tras el doble bloqueo anti-HER2(325). En total, 376 pacientes fueron aleatorizadas al tratamiento estándar (6 ciclos de docetaxel, carboplatino y trastuzumab / pertuzumab (TCHP)) o a un brazo experimental de TP sin QT. Al inicio y después de 2 ciclos, se realizó una PET-TC. En los respondedores metabólicos (reducción de $\geq 40\%$ del SUV) del brazo experimental, se continuó la inmunoterapia durante otros 6 ciclos seguidos de cirugía, mientras que a los no respondedores se les administró 6 ciclos de TCHP. Los criterios de valoración coprimarios fueron la pCR en pacientes respondedores a la PET y la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) a los 3 años en el brazo experimental. En este mismo brazo, el 79,6% de los pacientes fueron considerados como respondedores de PET y, en este subgrupo, se obtuvo una tasa de pCR del 37,9% (95% CI 31,6-44,5) rechazando la hipótesis nula de que la tasa de pCR sin QT fuese $\leq 20\%$. Cabe destacar que la tasa de pCR fue numéricamente más alta en pacientes con tumores que sobreexpresan HER2 3+, frente a los 2 + / ISH positivo (40,8% frente a 25,6%). Además, está entre las tasas de pCR sin QT más altas reportadas hasta la actualidad en HER2-positivo. Mientras este enfoque de desescalada es muy atractivo debido a la reducción de efectos secundarios, se debe esperar a los resultados de iDFS antes de incorporarlo en la práctica clínica
- El ensayo ADAPT-TP fue un estudio de fase II que comparó 12 semanas de T-DM1 neoadyuvante vs T-DM1 con terapia endocrina (ET) vs trastuzumab más ET, todo ello en 375 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano HER2 luminal positivo. Los resultados primarios ya se publicaron, logrando pCR el 41,0% de los pacientes en el grupo T-DM1, el 41,5% de los pacientes que recibieron T-DM1 y ET, y el 15,1% con trastuzumab y ET(326). En ESMO 2020, se presentaron datos sobre los resultados a largo plazo(326) y como era de esperar, la pCR se tradujo en una mejora de la SLE a los 5 años (92,7% frente a 82,7%; $p = 0,014$), mientras que debido al tamaño y diseño del estudio, no se observó una diferencia significativa de SLE entre los tres brazos de tratamiento. De 117 pacientes con pCR, 76 recibieron QT postoperatoria y 41 no la recibieron, no observando diferencias en la SLE a los 5 años entre estos grupos. Aunque se requiere de mayor confirmación, estos datos sugieren que, en pacientes con alta sensibilidad al tratamiento dirigido por HER2, puede ser posible suspender la quimioterapia sin comprometer el resultado a largo plazo.

Tabla 57. Estudio de Buzdar et al con TNA en pacientes HER2+ (327, 328).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
Buzdar et al (327, 328)	42	P→FEC vs. P+TR→FEC+TR	26,3 % (sin TR) vs. 65,2 % (con TR)	SLE 3 a: 100 % (con TR) vs. 85,3 % (sin TR)

FEC: 5-FU, epirubicina, ciclofosfamida; P=paclitaxel trisemanal; pRC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR= trastuzumab.

Los datos de SG y SLE se realizaron tras la inclusión de 22 pacientes más en el grupo de trastuzumab y quimioterapia, pues el brazo sin trastuzumab se cerró (327).

Tabla 58. Estudio NOAH con TNA en pacientes HER2+ (329).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
NOAH (329)	235	<u>Brazo A:</u> AP→P + CMF + TR <u>Brazo B:</u> misma QT pero sin TR	pRC (en tejido mamario): 43 % (con TR) vs. 22 % (sin TR)	SLE 3 a: 71 % (con TR) vs. 56 % (sin TR)

AP: adriamicina, paclitaxel; CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; D=docetaxel; NA: no aportado; P=paclitaxel; pRC: respuesta patológica completa; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR= trastuzumab.

Tabla 59. Estudio GeparQuattro con TNA en pacientes HER2+ (330).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
GeparQuattro (330)	445	<u>Brazo A:</u> EC × 4–D × 4 + TR <u>Brazo B:</u> EC × 4 - D × 4 + CAP + TR o EC × 4 – D × 4 + TR y CAP × 4 + TR	31,7 % con TR	NA

CAP=capecitabina; EC: epirubicina, ciclofosfamida; NA: no aportado; P=paclitaxel; pRC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR= trastuzumab.

Tabla 60. Estudio NeoSphere con TNA en pacientes HER2+ (31).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
NeoSphere (31)	417	<u>Brazo A:</u> TR+D × 4 <u>Brazo B:</u> PE+TR+D × 4 <u>Brazo C:</u> PE+TR <u>Brazo D:</u> PE+D	<u>Brazo A:</u> 29 % <u>Brazo B:</u> 45.8 % <u>Brazo C:</u> 16.8 % <u>Brazo D:</u> 24 %	NA

D=docetaxel; FEC: 5-FU, epirubicina, ciclofosfamida; NA: no aportado; PE=pertuzumab; pRC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR= trastuzumab.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 61. Estudio Tryphaena con TNA en pacientes HER2+ (313).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
Tryphaena (313)	225	<u>Brazo A:</u> FEC + TR + PE ×3 → D + TR + PE ×3 <u>Brazo B:</u> FEC ×3 → D + TR + PE ×3 <u>Brazo C:</u> TCH+PE ×6	<u>Brazo A:</u> 61,6 % <u>Brazo B:</u> 57,3 % <u>Brazo C:</u> 66,2 %	NA

D=docetaxel; NA: no aportado; PE=pertuzumab; pRC: respuesta patológica completa; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TCH=docetaxel, carboplatino, trastuzumab; TR= trastuzumab.

Tabla 62. Estudio WSG-ADAPT HER2+/RH+ con TNA en pacientes HER2+ (274, 275).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
WSG-ADAPT HER2+/ RH+ (274, 275)	48	<u>Grupo A:</u> T-DM1	<u>Grupo A:</u> 41 %	NA
	51	<u>Grupo B:</u> T-DM1+HT	<u>Grupo B:</u> 41,5 %	
	18	<u>Grupo C:</u> TR+HT	<u>Grupo C:</u> 15,1 %	

HT: hormonoterapia; NA: no aportado; pRC: respuesta patológica completa; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; TR= trastuzumab; T-DM1: trastuzumab emtansina.

Tabla 63. Estudio KRISTINE con TNA en pacientes HER2+ (2318).

Estudio	n	Tratamiento	pRC	SG, SLE
KRISTINE (CCCC)	444	TCHP vs. P+T-DM1	55.7 % vs. 44,4 % (p= 0,016)	NA

En la mayoría de los estudios se objetiva una mayor tasa de pRc en los tumores RH- HER2+ tras la administración de la terapia anti-HER2 (Figura 10).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

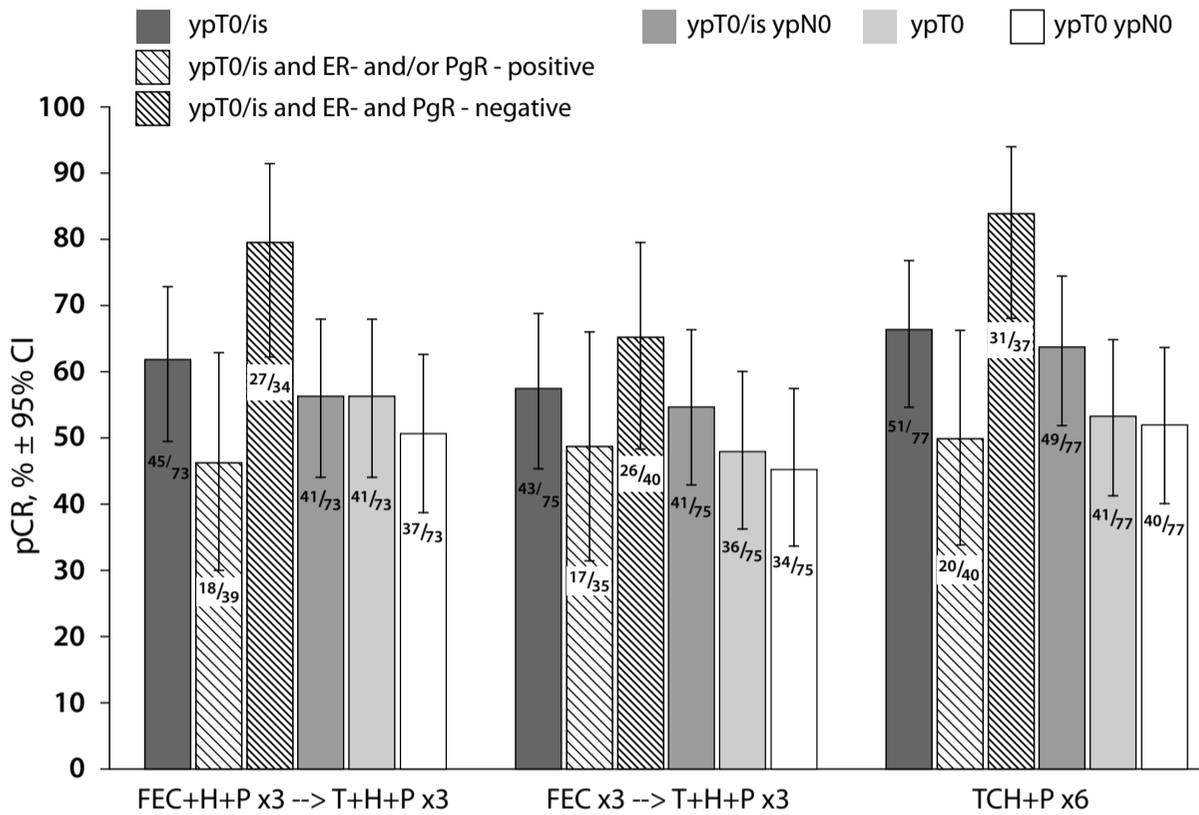
09

BIB

RES

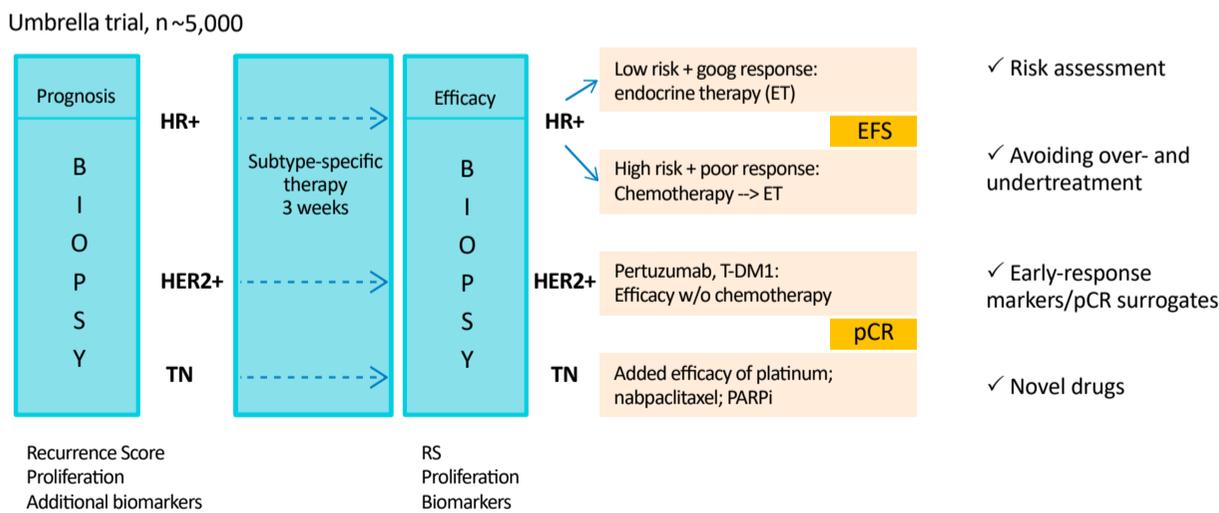
ANE

Figura 10. pCR según el estatus hormonal en el estudio TRYPHANEA. Basada en Schneeweiss A. et al. (313).



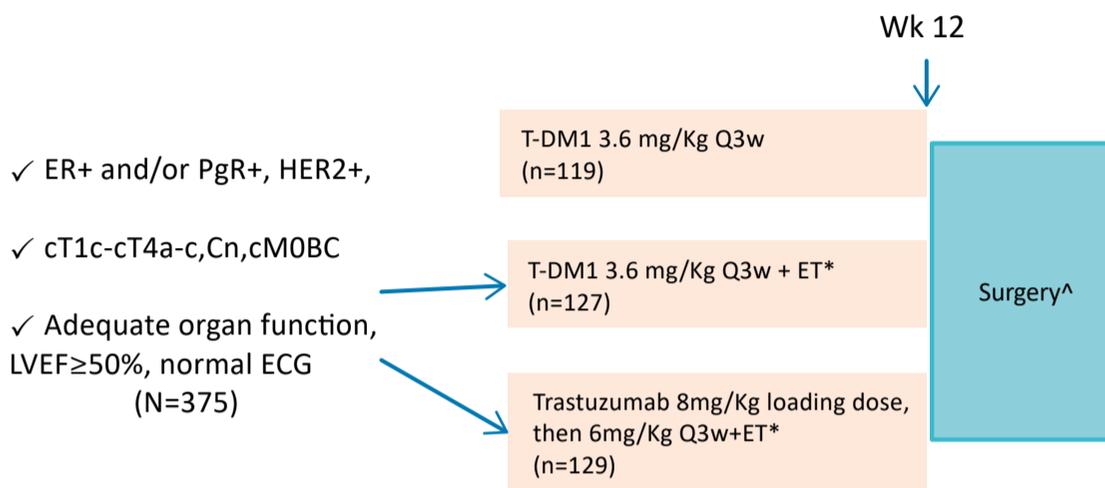
Con el objetivo de desescalar el tratamiento neoadyuvante se presentaron los datos del estudio WSG-ADAPT (Figura 11) en la población RH+ HER2+ (Figura 12) (274, 275).

Figura 11. Diseño del estudio WSG-ADAPT (West German Study Group- Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy Trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer). Basada en Harbeck N. et al, Hofmann D. et al. (274, 275).



IND
AUT
PRO
TUT
ABR
01
02
03
04
05
06
07
08
09
BIB
RES
ANE

Figura 12. Diseño del estudio WSG-ADAPT (*West German Study Group- Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy Trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer*) en la población RH+/HER2+ Basada en Harbeck N. et al, Hofmann D. et al. (274, 275).



*Tamoxifen if premenopausal; aromatase inhibitor (of investigator's choice) if postmenopausal

^Standard chemotherapy (1-yr trastuzumab) recommended after surgery of 12-wk biopsy (if clinical non-pCR)

cM0 BC: Breast cancer M0

El estudio WSG-ADAPT muestra que, tras 12 semanas de tratamiento con T-DM1:

- Se incrementan las tasas de respuesta frente a trastuzumab + terapia endocrina: 41 % vs. 15 %, respectivamente. ($p < 0,001$)
- La adición del tratamiento hormonal a T-DM1 no incrementó la tasa de respuesta.

Los resultados finales de este estudio en la población RH- y HER2+ fueron presentados en ASCO 2016 (331, 332):

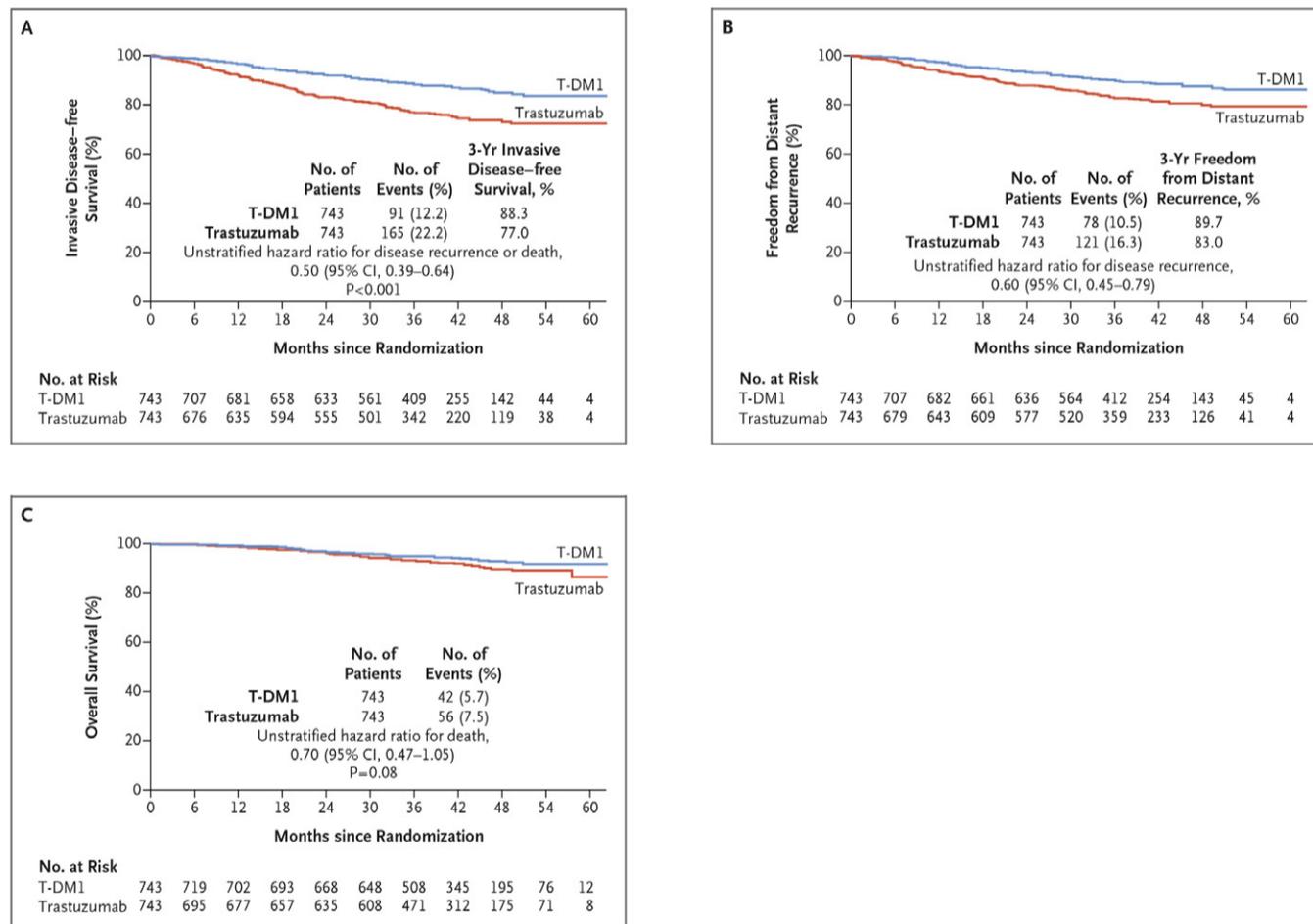
- La tasa de pRC es considerable (89,2 %) con trastuzumab + pertuzumab + paclitaxel semanal, y claramente más alta que con pertuzumab + trastuzumab (todo: 36,3 %; respondedores: 38,5 %). La respuesta temprana a las tres semanas parece estar correlacionada positivamente con la pRC.
- **En conclusión: para el TNA en pacientes HER2+ se administrará trastuzumab y pertuzumab concomitantes con taxano.**
- **Tras el tratamiento sistémico:**
 - En caso de no conseguir una pRC, presentar enfermedad residual en mama y/o axila, el uso de T-DM1 adyuvante x 14 ciclos (333) (Tabla 64) demostró una disminución del riesgo del 50% de recurrencia por cáncer de mama invasivo o muerte (Figura 13). Una de las cosas más interesantes del estudio es que el beneficio fue tanto para los casos en los que quedaba poca (<1cm) como mucha enfermedad residual y tanto si hubiera o no recibido pertuzumab neoadyuvante.

Tabla 64. Estudio KATHERINE (333): T-DM1 adyuvante en tumores HER2+ con enfermedad residual tras TNA.

Estudio	Muestra	TNA previo recibido n(%)	Esquema
KATHERINE (333)	1486 pac. (743 en cada grupo)	T 596 (80,2)	T-DM1 x 14 vs. T x 14
	≥yT1 y/o ≥yN1	T+P139 (18,7)	
	Seguimiento	T+ otroantiHER2 8 (1,1)	
	T-DM1: 41,4 meses (rango, 0,1 a 62,7)	T 600 (80,8)	
	T: 40,9 meses (rango, 0,1 a 62,6)	T+P 133 (17,9)	
		T+ otroantiHER2 10(1,3)	

T-DM1: 3.6 mg/Kg/3 semanas; T: Trastuzumab 6 mg/ Kg/3 semanas; P: Pertuzumab

Figura 13. Beneficio de T-DM1 en caso de enfermedad residual. Basado en von Minckwitz et al. (333).



- En caso de no conseguir una pRC y presentar toxicidad con T-DM1 las guías recomiendan completar el año de tratamiento con trastuzumab ± pertuzumab (218).
- En caso de conseguir una pRC, completaremos el tratamiento con trastuzumab ± pertuzumab.
- En caso de tumores hormonosensibles seguir las mismas pautas dadas de **tratamiento hormonal** así como la indicación de radioterapia (218).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 5. CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

A. PARTICULARIDADES

¿Qué es el cáncer de mama localmente avanzado?

¿Cuáles son los factores pronósticos?

VER RESUMEN

5. Cáncer de mama localmente avanzado
a) Particularidades



¿Qué es el cáncer de mama localmente avanzado?

DEFINICIÓN

El término “cáncer de mama localmente avanzado” (CMLA) hace referencia a tumores grandes, de más de 5 cm, asociados a afectación cutánea o a pared torácica (T4), con o sin adenopatías axilares fijas o empastadas.

La afectación metastásica de la cadena ganglionar mamaria interna o de los ganglios infra/supraclaviculares ipsilaterales (N2 o N3), así como el carcinoma inflamatorio, son considerados como CMLA. En algunos casos el término se amplía para pacientes con estadio clínico IIB: tumores >5 cm (T3) y N0.

Todas las pacientes tienen en común la presencia de gran masa tumoral o importante afectación ganglionar con ausencia de metástasis a distancia. Su comportamiento clínico y biológico es heterogéneo: algunas pacientes presentan una rápida evolución, mientras que otras refieren historia de crecimiento tumoral de larga evolución (334).

En conclusión, la mayoría de expertos consideran CMLA en aquellas pacientes con:

- **Tumores inoperables IIB-IIC** por afectación de pared torácica, piel, cambios inflamatorios, masa *bulky* axilar fija y/o afectación supraclavicular o mamaria interna.
 - En estos casos iniciaremos el **tratamiento sistémico**.
Representa el 4-8,5 % de todos los casos, siendo su incidencia mayor en países en vías de desarrollo. Ante una paciente con una masa tumoral mamaria de las características señaladas anteriormente, se seguirá el mismo **procedimiento diagnóstico** establecido en el capítulo anterior.
- **Tumores “grandes operables” estadio clínico IIB-III A.**
 - En estos casos las pacientes tras la cirugía recibirán el **tratamiento adyuvante** recomendado
 - Se pueden manejar con las mismas estrategias que los tumores inoperables.

5

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Cuáles son los factores pronósticos?

FACTORES PRONÓSTICOS

- **Son los mismos** que para el cáncer de mama con enfermedad localizada, siendo la afectación ganglionar y el tamaño tumoral los de mayor impacto en la supervivencia.
- Más del 80 % de las pacientes tratadas solo con cirugía, según series antiguas, a los 10 años han fallecido (335).
- En el Álamo III, la SLE y la SG a cinco años para las pacientes con estadio III eran del 58,6 % (56-61,1 %) y del 74,8 % (IC 95 % 72,5-77,0), respectivamente (336).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

B. TRATAMIENTO

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Históricamente eran pacientes tratadas con mastectomía, pero fueron Haagensen y Cols (337) quienes definieron los **conceptos de cáncer de mama operable e inoperable**:

- Ulceración de la piel, edema y eritema
- Fijación del tumor a la pared torácica
- Afectación axilar *bulky* fija y/o afectación supraclavicular o mamaria interna

Estos factores se correlacionaron con el fracaso del tratamiento y se convirtieron en marcadores de irreseabilidad.

Debido a las repercusiones en la estadificación, se recomienda incluir estudios de imagen del tórax, abdomen y óseo con anterioridad al tratamiento sistémico.

El tratamiento es multidisciplinar: tratamiento sistémico, cirugía y radioterapia:

- La secuencia óptima no se ha establecido, pero parece que empezar por el tratamiento sistémico es ventajoso, al aumentar la reseabilidad y permitir una cirugía conservadora. **Hoy en día, el tratamiento sistémico previo a la cirugía se ha convertido en el estándar para todas las pacientes con CMLA.**
- Tratamiento sistémico: se seguirán las mismas recomendaciones dadas en el **capítulo anterior**.
- En el CMLA existen pocos estudios que evalúen el papel de la hormonoterapia previa a la cirugía, por lo que solo la recomendaremos a aquellas pacientes con tumores hormonosensibles no candidatas a quimioterapia, así como la actitud quirúrgica en **caso de respuesta**.

TRAS EL TRATAMIENTO SISTÉMICO

- En aquellos casos en los que no se consigue que el tamaño tumoral sea menor de 5 cm, se propone mastectomía con disección axilar (nivel I/II +/- reconstrucción inmediata)
- Si conseguimos una buena respuesta clínica y **por imagen**, considerar cirugía conservadora con disección axilar (nivel I/II).
- En caso de progresión durante la quimioterapia, se aconseja radioterapia para conseguir un control local y posteriormente tratamiento sistémico.

TRAS LA CIRUGÍA

- Radioterapia: debido al riesgo de recurrencia local, las pacientes recibirán tratamiento sobre la pared torácica y las áreas ganglionares.
- Se completará el tratamiento hormonal +/- terapia biológica siguiendo las **mismas indicaciones que en el cáncer de mama precoz**.



C. CARCINOMA INFLAMATORIO

¿Cuáles son los criterios diagnósticos?

¿Cuáles son los factores de riesgo para tener un CMI?

¿Cuál es el estudio de imagen que debemos hacer?

El tratamiento neoadyuvante es el estándar, pero ¿hay alguna diferencia?

¿Se puede hacer biopsia del ganglio centinela tras tratamiento neoadyuvante en el CMI? ¿Y reconstrucción inmediata?

Se considera un subgrupo del CMLA con características biológicas y comportamiento clínico diferente, por lo que algunos autores lo consideran una entidad aparte (338, 339). Representa entre el 1 y el 5 % de todos los tumores de mama, siendo el más agresivo de todos, con una supervivencia global media del 30-40 % a los cinco años (340).

En diciembre de 2008 se creó el Grupo internacional de expertos en cáncer de mama inflamatorio (CMI), con el fin de actualizar áreas de investigación, tratamiento y diagnóstico (341). Muchas de las ideas aquí reflejadas son del último consenso (342).

Se debe diferenciar del “**cáncer de mama secundario inflamatorio**”: son los cambios cutáneos que simulan un CMI pero que representan la recurrencia sobre la mama o pared torácica tratada previamente por un cáncer de mama no inflamatorio.

¿Cuáles son los criterios diagnósticos?

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Es importante hacer un diagnóstico precoz, por el impacto que tiene en la supervivencia de la paciente el iniciar cuanto antes el tratamiento.

- **El diagnóstico es clínico con la confirmación histológica de un tumor invasivo en la mama.**
- **La afectación dérmica linfovascular es patognomónica, pero no necesaria para el diagnóstico (343).**
- **El diagnóstico diferencial se hará con una mastitis inflamatoria.**

VER RESUMEN

5. Cáncer de mama localmente avanzado

c) Carcinoma inflamatorio



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Criterios mínimos para el diagnóstico:

En 2011 se publicó un documento de consenso con unos criterios mínimos diagnósticos así como recomendaciones de evaluación y tratamiento(342):

- Rápida aparición en la mama de eritema, edema y/o piel de naranja, y/o aumento de la temperatura mamaria, con o sin masa palpable subyacente.
- Puede existir aplastamiento, formación de costras o retracción del pezón.
- Mastitis refractaria al tratamiento antibiótico durante una semana como mínimo.
- Historia clínica de <6 meses de evolución.
- Eritema mamario que ocupa al menos 1/3 de la mama.
- A la exploración clínica: puede existir una masa palpable subyacente con o sin ganglios linfáticos palpables locorregionales con o sin anomalías del pezón.
- Confirmación histológica de carcinoma invasivo.
- Se recomienda obtener una adecuada biopsia cutánea (un mínimo de dos muestras de 2 - 8 mm) que documente la afectación linfovascular dérmica por émbolos tumorales.

El TNM lo define como T4d con la clínica descrita anteriormente ([induración difusa de la piel con eritema, margen erisipeloides](#)) y generalmente sin masa subyacente.

Como el tratamiento neoadyuvante es el estándar en estos pacientes, se recomienda que el TNM inicial sea clínico.

Diferencias con el carcinoma de mama invasivo no inflamatorio

A nivel histológico, el CMI:

- Suele presentar ausencia o mínimo componente de CDIS.
- Crecimiento menos compacto que en el CM no inflamatorio.
- A menudo presenta infiltración intraparenquimatosa con émbolos tumorales linfovasculares.
- Los cambios cutáneos se deben a la invasión linfática dérmica, émbolos tumorales, responsable de su alto potencial metastásico.

A nivel inmunohistoquímico:

- El 83 % presenta RH-; es además un factor pronóstico establecido en el CMI (340).
- EL CMI presenta un mayor porcentaje de positividad para HER2 (40 %), comparado con el CMLA y con el cáncer de mama no T4 (344).

Tanto la positividad de RH como de HER2 son factores predictores de respuesta en el CMI.

? ¿Cuáles son los factores de riesgo para tener un CMI?

FACTORES DE RIESGO

Los datos de los que disponemos son limitados, pero a diferencia del cáncer de mama no inflamatorio, hay un mayor porcentaje de pacientes con CMI en aquellas con (345):

- Menarquia temprana y edad del primer embarazo joven
- Pacientes premenopáusicas
- Sin embargo, el único factor de riesgo consistente relacionado es la obesidad(346)

? ¿Cuál es el estudio de imagen que debemos hacer?

ESTUDIO DE IMAGEN (347)

- **Mamografía y ecografía** con estadiaje ganglionar: se suele objetivar el engrosamiento cutáneo y, en el 95 % de los casos, la lesión mamaria a biopsiar.
- **RM mamaria**: tiene una mayor sensibilidad para detectar lesiones en la mama y facilitar la biopsia.
- **TAC toracoabdominal y gammagrafía ósea**: el 30 % de las pacientes con CMI presentan metástasis *de novo*.
- El papel del PET/TAC en este grupo de pacientes aún no está establecido.

? El tratamiento neoadyuvante es el estándar pero ¿hay alguna diferencia?

TRATAMIENTO

- El tratamiento es MULTIDISCIPLINAR.
- En pacientes con CMI no metastásico el tratamiento incluye quimioterapia neoadyuvante, cirugía y disección ganglionar; posteriormente, radioterapia y tratamiento hormonal en caso de RH positivos, y anti-HER2 si hay sobreexpresión de HER2.
- No hay estudios específicos aleatorizados con quimioterapia para este subgrupo de pacientes, solo datos de estudios pequeños prospectivos o extrapolados de neoadyuvancia y, por ende, no hay un esquema quimioterápico específico.

En general se seguirán los mismos esquemas que para el **tratamiento neoadyuvante**.

- Se recomienda el uso de antraciclinas y taxanos.
- En pacientes con tumores HER2+ se recomienda el uso de trastuzumab y pertuzumab.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- Durante un mínimo de 4-6 meses, las pacientes deben recibir quimioterapia previa a la cirugía.
- En caso de progresión durante la quimioterapia:
 - No se recomiendan altas dosis de quimioterapia ni de bevacizumab.
 - No hay datos del uso de quimioterapia en la enfermedad residual en esta población.

Tabla 65. Esquemas usados en CMI en el estudio de Ueno et al. (348).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Ueno et al (348)	Análisis combinado de 4 EECC prospectivos	178	Basado en A	NA	71	40 (5 años)

A: antraciclina; EECC: ensayos clínicos; NA: no aportado; SG: supervivencia global; pRC: respuesta patológica completa.

Tabla 66. Esquemas usados en CMI en el estudio de Harris et al. (349).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Harris et al (349)	Retrospectivo	54	CMF, FAC o ambos	30	NA	56 (5 años)

CMF: ciclofosfamida, metrotexate y 5-FU; FAC: ciclofosfamida, adriamicina y 5-FU; NA: No aportado; SG: supervivencia global; pRC: respuesta patológica completa.

Tabla 67. Esquemas usados en CMI en el estudio de Baldini et al. (350).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Baldini et al (350)	Análisis combinado de 2 EECC prospectivos	68	CEF o FAC	5,9	73,6	44 (5 años)

CEF: ciclofosfamida, epirrubicina, 5-FU; EECC: ensayos clínicos; FAC: ciclofosfamida, adriamicina y 5-FU; SG: supervivencia global; pRC: respuesta patológica completa.

Tabla 68. Esquemas usados en CMI en el estudio de Low et al. (351).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Low et al (351)	Prospectivo	46	CAFm	NA	57	26,7 (10 años)

CAFm: ciclofosfamida, adriamicina, 5-FU, metrotexato; NA: no aportado; SG: supervivencia global; pRC: respuesta patológica completa.

Tabla 69. Esquemas usados en CMI en el estudio de Cristofanilli et al. (352).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Cristofanilli et al (352)	Retrospectivo	240	FAC vs. FAC+P	10 vs. 25	74 vs. 82	41 vs. 52

FAC: ciclofosfamida, adriamicina y 5-FU; SG: supervivencia global; P: paclitaxel; pRC: respuesta patológica completa.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 70. Esquemas usados en CMI en el estudio de Hurley et al. (353).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Hurley et al (353)	Prospectivo	48	D + CDDP + TR	17	NA	86 (4 años)

CDDP: cisplatino; D: docetaxel; NA: no aportado; SG: supervivencia global; pRC: respuesta patológica completa; TR: trastuzumab.

Tabla 71. Esquemas usados en CMI en el estudio de Gianni et al. (329). Estudio NOAH

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SLE (%)
Gianni et al (329). Estudio NOAH	Prospectivo	235 (63 con CMI)	AP + TR → P + TR → CMF + TR vs Misma QT sin TR	38 (con TR) vs. 19 (sin TR)	NA	71 (con TR) vs. 56 (sin TR) (3 años)

AP: adriamicina y paclitaxel; CMF: ciclofosfamida, metrotexate y 5-FU; CMI: cáncer de mama inflamatorio; NA: no aportado; SLE: supervivencia libre de enfermedad; pRC: respuesta patológica completa; TR: trastuzumab.

Tabla 72. Esquemas usados en CMI en el estudio de Boussen et al. (354).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Boussen et al (354)	Prospectivo	49	L + P	18,2	78,1	NA

L: lapatinib; NA: no aportado; SG: supervivencia global; P: paclitaxel; pRC: respuesta patológica completa. Se reportan sólo los resultados en pacientes HER2 positivos.

Tabla 73. Esquemas usados en CMI en el estudio de Van Pelt et al. (355).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Van Pelt et al (355)	Prospectivo	22 (9 con CMI)	TR + D	NA	40,9 %	NA

CMI: cáncer de mama inflamatorio; D: docetaxel; NA: no aportado; SG: supervivencia global; pRC: respuesta patológica completa; TR: trastuzumab.

Tabla 74. Esquemas usados en CMI en el estudio de Veyret et al. (356).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Veyret et al (356)	Prospectivo	120	CEF -HD	14.7	91,1	41,2 (10 años)

CEF: ciclofosfamida, epirubicina, 5-FU; HD: altas dosis; NA: no aportado; SG: supervivencia global; pRC: respuesta patológica completa.

Tabla 75. Esquemas usados en CMI en el estudio de Cheng et al. (357).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Cheng et al (357)	Prospectivo	177 (10 % con CMI)	CBT → TMA	NA	NA	36 (5 años)

CBT: ciclofosfamida, carmustina, tiotepa; CMI: cáncer de mama inflamatorio; NA: no aportado; SG: supervivencia global; pRC: respuesta patológica completa; TMA: trasplante de células madre autólogo.

Tabla 76. Esquemas usados en CMI en el estudio de Viens et al. (358).

Estudio	Tipo de estudio	N	Esquema de tratamiento	pRC (%)	Respuesta (%)	SG (%)
Viens et al (358)	Prospectivo	90	CA	32	90	70 (3 años)

CA: ciclofosfamida, adriamicina; NA: no aportado; SG: supervivencia global; pRC: respuesta patológica completa.

MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA

Se recomienda que sea una combinación de:

- Exploración física (cada 3-4 semanas) (359).
- Pruebas de imagen al final del tratamiento (mamografía + ecografía) y, aunque los datos son escasos, también con RMN.

Los estudios muestran que con la exploración física y las pruebas de imagen se infraestima la enfermedad residual en el 60 % de las pacientes (360).



¿Se puede hacer biopsia del ganglio centinela tras tratamiento neoadyuvante en el CMI? ¿Y reconstrucción inmediata?

GANGLIO CENTINELA Y RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA TRAS EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

- **Está contraindicada la biopsia del ganglio centinela en pacientes con CMI (361); la tasa de falsos negativos es muy alta (362).**
- Tras el tratamiento neoadyuvante **se propondrá una MRM, estando contraindicada la mastectomía skin sparing.**

En el CMI, el grado de respuesta es un factor predictor del control local, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (363) (Figura 14).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

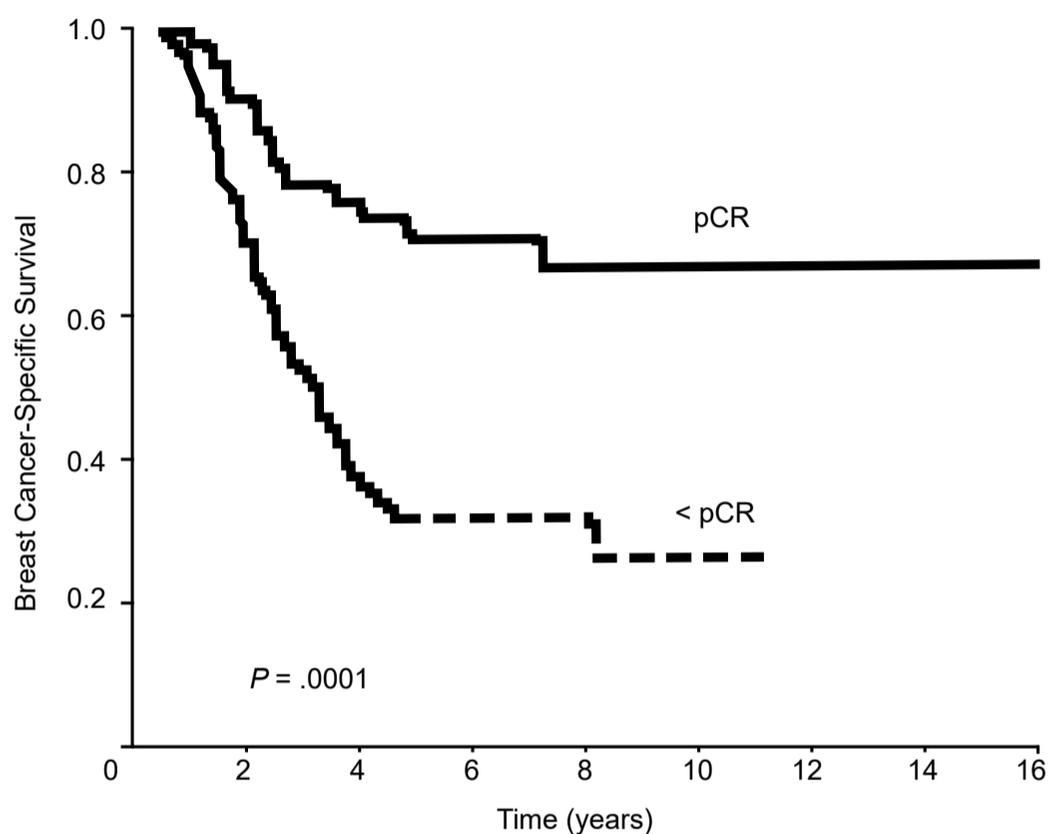
09

BIB

RES

ANE

Figura 14. Supervivencia específica del cáncer de mama basada en la respuesta patológica completa (pCR) a la quimioterapia neoadyuvante seguida de mastectomía y radioterapia. Basada en Panades M. et al. (363).



La **reconstrucción mamaria** es una opción tras la MRM, pero el *timing* es controvertido y por ello **se desaconseja que sea inmediata**, puesto que puede comprometer el campo de la radioterapia en la mama y los ganglios de la cadena mamaria interna (339).

- **Por tanto, todas las pacientes con CMI se tratarán con mastectomía y disección axilar.**

PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN EL CMI

Tras la mastectomía, todas las pacientes recibirán radioterapia sobre:

- Pared torácica
- Ganglios axilares, infraclavicular y supraclavicular

En el CMI la radioterapia mejora el control local sin haber mostrado una mejora en la supervivencia en estas pacientes. Generalmente se usan dosis >50 Gy.

El beneficio de una mayor dosis (66 Gy) es mayor en aquellas pacientes con más riesgo de recurrencia (364):

- <45 años
- Márgenes positivos o próximos
- ≥4 ganglios afectos tras la cirugía
- Pobre respuesta al tratamiento neoadyuvante

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

TRATAMIENTO HORMONAL NEOADYUVANTE

Para aquellas pacientes ancianas o con comorbilidades y tumores luminales de lento crecimiento y no candidatas a tratamiento citostático, se recomienda **tratamiento hormonal neoadyuvante**.

CAPÍTULO 6. RECIDIVA LOCAL Y CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

A. GENERALIDADES



¿Qué estudio de extensión debe solicitarse a una paciente con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico?

¿Hemos de biopsiar toda recidiva?

¿Cómo hemos de evaluar la respuesta al tratamiento sistémico en el cáncer de mama metastásico (CMM)?

- Ante recidiva por cáncer de mama deberemos completar el estudio de extensión, incluyendo siempre que sea posible una biopsia de la recaída.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico según RECIST 1.1



¿Qué estudio de extensión debe solicitarse a una paciente con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico?

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

En cuanto al estudio de extensión, se deben seguir recomendaciones del [Capítulo 1 \(Screening, estadificación y consejo genético\)](#).

Ante una sospecha de recidiva debemos completar el estudio de extensión para conocer la posibilidad de reseccabilidad de dicha recidiva. Se adjunta algoritmo diagnóstico y terapéutico (365) (Figura 15). Actitud terapéutica: seguir recomendaciones terapéuticas de [tratamiento sistémico](#) y [manejo locorregional de la enfermedad metastásica](#).



VER RESUMEN

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

a) Generalidades



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

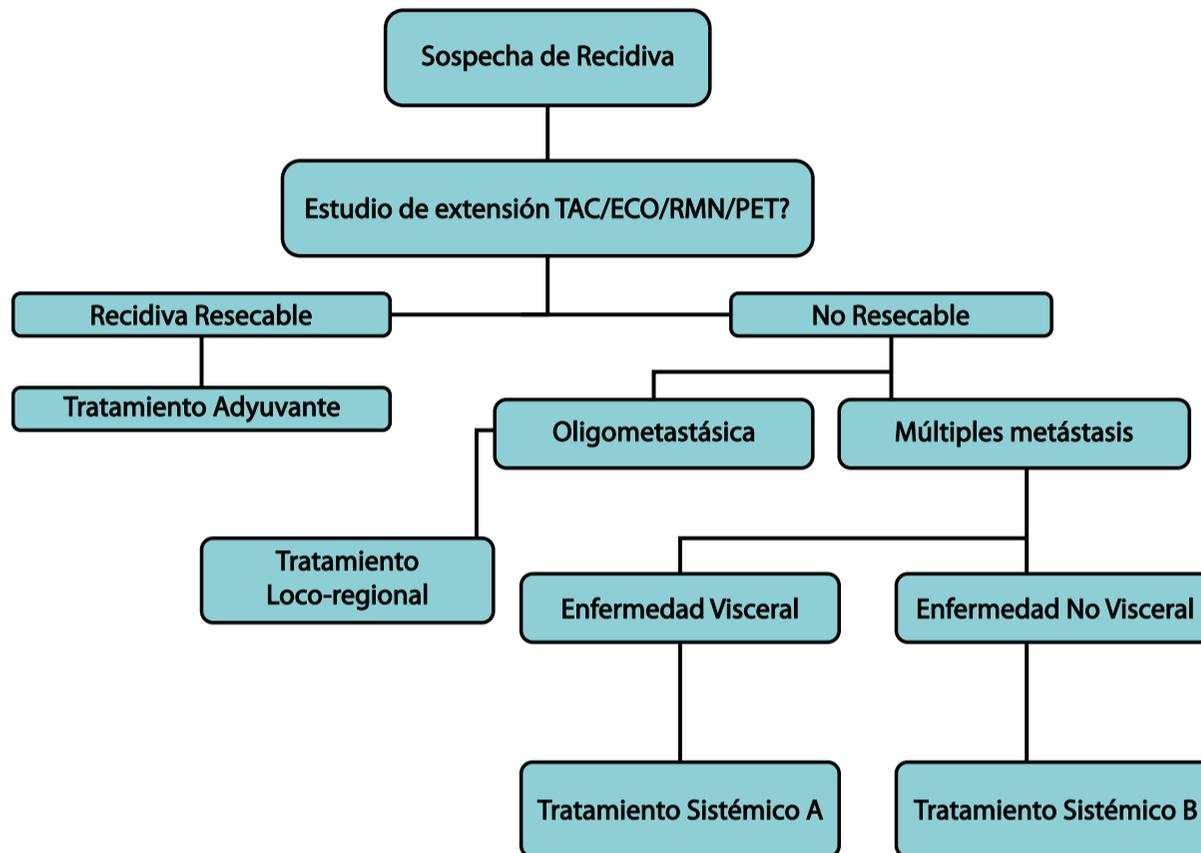
09

BIB

RES

ANE

Figura 15. Algoritmo tras sospecha de recidiva: estudio de extensión y actitud terapéutica. Creado por el autor.



ECO: ecografía; PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computerizada



¿Hemos de biopsiar toda recidiva?

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

El estudio histopatológico de la recidiva metastásica es de gran importancia, debido al posible cambio de fenotipo tumoral y, en consecuencia, del tratamiento sistémico específico según el mismo; no hay que olvidar que, en el 5-8 % de los casos, la biopsia corresponde a parénquima sano, a benignidad o neoplasia diferente. La discordancia entre el estatus del RH del tumor primario y la enfermedad recurrente se ha divulgado en varios estudios retrospectivos donde las tasas de discordancia oscilaron en el rango del 3,4-60 % para cambio de RH negativo a RH positivo; 7,2-31 % para RE positivo a RE negativo; y 0,7 %-10 % para cambio a HER2 positivo (366).

En el estudio CONVERTHER (367), en el 10 % de los casos hubo un cambio en el subtipo inmunohistoquímico entre el tumor primario y la metástasis. Así, el cambio más frecuente fue de RH+ a TN (7 %) y a HER2+ 3 %. Hubo cambio de TN a RH + en el 7 %.

Debería realizarse biopsia con aguja gruesa de toda recidiva metastásica, siempre y cuando sea fácilmente accesible, para confirmar el diagnóstico y la planificación terapéutica, particularmente en la primera recidiva. En aquellos casos con discordancia histopatológica entre la lesión metastásica y el tumor primario, es actualmente controvertida la toma de decisiones basada en el cambio de fenotipo, debido a la falta de estudios prospectivos.



¿Cómo hemos de evaluar la respuesta al tratamiento sistémico en el cáncer de mama metastásico (CMM)?

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO SISTÉMICO

La evaluación de la respuesta al tratamiento se debe realizar en intervalos de 2-3 meses.

En pacientes con enfermedad no agresiva, como metástasis de partes blandas y óseas, el tiempo de la evaluación podría prolongarse.

Marcadores tumorales (MT)

La utilidad de los MT (CEA, CA15.3 y CA27-29) en la monitorización de la respuesta y los cambios de tratamiento basados en variaciones de sus niveles es controvertido, debido a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos (368). Únicamente en pacientes con enfermedad no medible, el aumento de los MT se podría utilizar para indicar el fracaso terapéutico; se considerarían como ausencia de respuesta incrementos del 20-30 %, sin tener en cuenta mínimos aumentos de los MT en las primeras semanas del inicio de un nuevo tratamiento (369).

Evaluación radiológica

La evaluación de respuesta se realizará a partir de **los criterios RECIST 1.1** (370). Las lesiones metastásicas serán evaluadas normalmente mediante TAC o gammagrafía ósea. Las lesiones metastásicas se clasificarán en enfermedad medible o no medible. Dentro de la enfermedad medible, consideramos:

- Metástasis ≥ 10 mm por TAC con corte de grosor no superior a 5 mm.
- Metástasis ≥ 10 mm por exploración física de clínico (las lesiones menores se considerarán como no medibles).
- Metástasis ≥ 20 mm por radiografía de tórax.

Las adenopatías serán consideradas como medibles si el eje corto es ≥ 15 mm (371); en caso de ser menor, serán no medibles (Figura 16).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

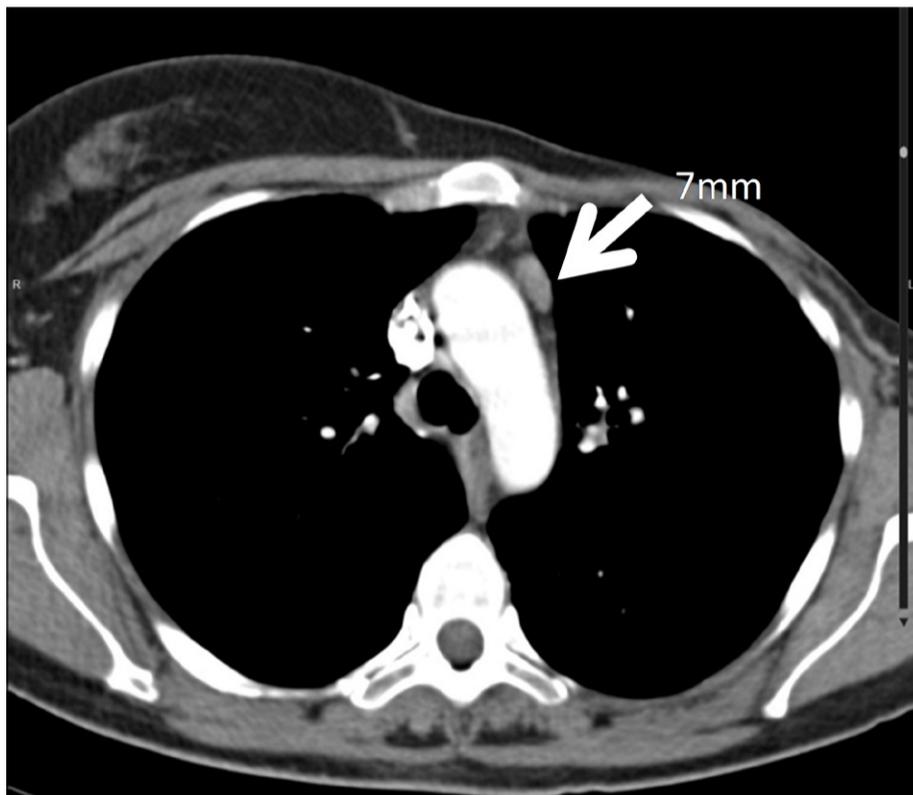
09

BIB

RES

ANE

Figura 16. Adenopatía no medible (eje corto < 15 mm). Eisenhauer E. A. et al. (370).



Una de las lesiones no medibles más frecuentes es la afectación ósea. Las técnicas recomendadas para la evaluación de la respuesta son el TAC y la RMN. Únicamente se considerarán como medibles cuando exista lesión de partes blandas ≥ 10 mm asociada.

Los criterios RECIST 1.1 se focalizan en varias preguntas clínicas importantes:

- El número máximo de lesiones diana a evaluar queda limitado a cinco, con un máximo de dos por órgano.
- Los criterios de respuesta se adjuntan en las tablas siguientes (Tabla 77 - Tabla 78); se tendrán en cuenta las lesiones diana, no diana y nuevas lesiones.
- Sobre la progresión de la enfermedad, se requiere un aumento >20 % en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana, con incremento absoluto de 5 mm en la suma de diámetros.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 77. Criterios individuales de evaluación de la respuesta RECIST 1.1. *Adaptada de Eisenhauer E. A. et al. (370).*

Mejor respuesta	RECIST: cambios en la suma de diámetros mayores
Respuesta completa	Desaparición de lesiones; confirmado a las cuatro semanas
Respuesta parcial (RP)	30 % de reducción de la suma diámetro mayor; confirmado a las cuatro semanas
Enfermedad estable	No cumple criterios de RP o PE
Progresión de enfermedad (PE)	Incremento del 20 % con aumento mínimo de 5 mm

Tabla 78. Criterios de evaluación global de la respuesta RECIST 1.1. *Eisenhauer E. A. et al. (370).*

Table 1 - Time point response: patients with target (+/- non-target) disease.

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, and NE = inevaluable

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

B. TRATAMIENTO

En cáncer de mama luminal:

¿Hemos de tratar a toda paciente con cáncer de mama luminal de igual modo?

¿Qué es la resistencia hormonal primaria y secundaria?

¿Cómo decidir el mejor agente hormonoterápico?

En cáncer de mama triple negativo:

¿Cuál es el tratamiento de elección para la primera línea?

¿Qué hacer en segundas líneas y posteriores?

En cáncer de mama HER2 positivo:

¿Cuál es el tratamiento de elección en la primera línea?

¿Qué hacemos en segundas líneas?

¿Y más allá de tercera línea?

¿Cuándo parar el tratamiento en una paciente con CMM?

- Selección del tratamiento según las características del tumor, paciente y tratamiento.
- En tumores luminales, la hormonoterapia es el tratamiento de elección en ausencia de crisis visceral. Las pacientes premenopáusicas serán sometidas a supresión de la función ovárica.
- Primera línea CM luminal: el tratamiento de elección es la combinación de hormonoterapia + palbociclib/ribociclib/abemaciclib. Como opciones alternativas, fulvestrant 500 mg e IA (372).
- Segunda línea CM luminal: en pacientes pretratadas con inhibidores de ciclinas, fulvestrant 500 mg o exemestano + everolimus son las opciones de elección; mientras que en pacientes en progresión a tamoxifeno o IANE en primera línea, la elección es la combinación de fulvestrant + palbociclib/ribociclib/abemaciclib o exemestano + everolimus (373).
- El CMTN suele comportarse como una enfermedad agresiva, donde emplearemos esquemas con altas tasas de respuesta.

VER RESUMEN

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

b) Tratamiento



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- En el CM HER2 positivo mantendremos la terapia anti-HER2 siempre y cuando obtengamos beneficio clínico y el estado general de la paciente esté conservado.
- No existe una línea exacta donde debemos detener el tratamiento sistémico; mantendremos el tratamiento siempre que exista beneficio y la paciente lo desee. En general, la resistencia a tres líneas consecutivas indicaría la suspensión de tratamiento activo.

El objetivo principal del tratamiento del CMM es la mejoría de calidad de vida y el aumento de la supervivencia global, a expensas de incrementos sucesivos en la SLP con las diferentes líneas de tratamiento. Solo en un pequeño porcentaje de casos buscaremos la **curación**.

Disponemos de un amplio arsenal terapéutico; sin embargo, no existe un orden o manejo estándar, ya que el empleo de un agente u otro estará condicionado por una serie amplia de variables, que incluye las relacionadas con el tumor, la paciente, el tratamiento y el propio especialista (Tabla 79).

Tabla 79. Criterios de selección del tratamiento sistémico en el CMM. Adaptada de Cardoso F. et al. (12).

TUMOR	PACIENTE	TRATAMIENTO	MÉDICO
Inmunofenotipo	Edad biológica	Datos de eficacia	Experiencia
Agresividad	Comorbilidades	Perfil toxicidad	<i>Guidelines</i> y protocolos
Localizaciones	Comedicación	Mono vs. combinación	Objetivo terapéutico
Respuesta a tratamiento previo	<i>Status funcional</i>	Mecanismo de acción	Presión asistencial
Duración de respuesta	Deseos y preferencias	Vía de administración	Especialización
Tipo de respuesta	Factores sociales	Barreras de acceso	Equipo multidisciplinario
<i>Tumor burden</i>	Calidad de vida	Coste	Ensayo clínico

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CÁNCER DE MAMA LUMINAL



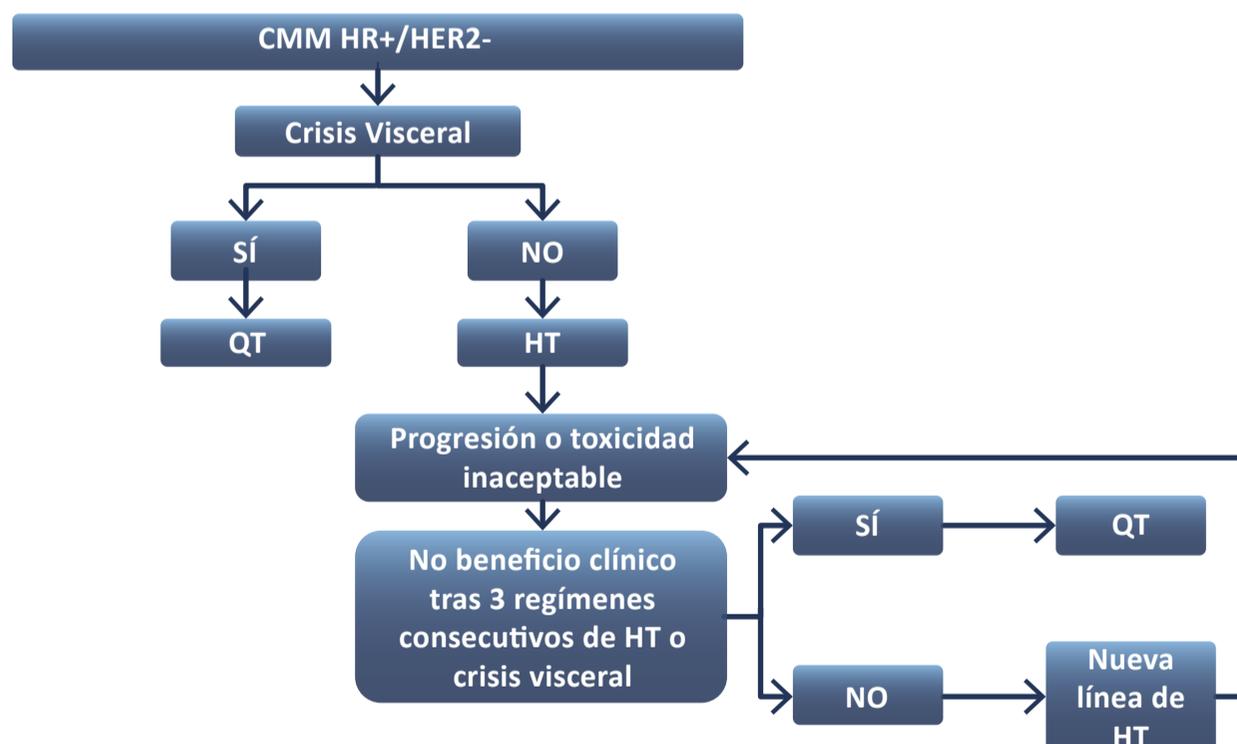
¿Hemos de tratar a toda paciente con cáncer de mama avanzado luminal de igual modo?

Hormonoterapia

La **terapia endocrina (TE)** es el tratamiento de elección para el grupo de pacientes con **cáncer de mama avanzado que expresan RE/RP**, excepto en el subgrupo con enfermedad visceral rápidamente progresiva, para el cual se recomienda esquemas de quimioterapia con altas tasas de respuesta (Figura 17) (262, 374, 375). Se debe tener en cuenta que la presencia de metástasis viscerales, como las hepáticas, no contraindica por si misma el uso de la terapia endocrina (376). Otros factores predictivos de respuesta a la hormonoterapia son:

- Intervalo de supervivencia libre de enfermedad prolongado
- Enfermedad metastásica ósea o de partes blandas
- Enfermedad de curso de crecimiento lento/indolente
- Grupo de pacientes con beneficio clínico en la línea de hormonoterapia previa

Figura 17. Guías NCCN 2020 hormonoterapia. Adaptada de Gradishar W. J. et al. (218).



CMM: Cáncer de mama metastásico; QT: Quimioterapia; HT: Hormonoterapia

Siempre y cuando no exista enfermedad visceral rápidamente progresiva y se obtenga beneficio clínico con las líneas de hormonoterapia previas, mantendremos el tratamiento hormonoterápico hasta tres líneas; posteriormente continuaremos con tratamiento quimioterápico según el algoritmo de la enfermedad **triple negativa** (12).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Los [agentes disponibles](#) como hormonoterapia y sus mecanismos de acción se enumeran en la tabla siguiente (Tabla 80) (373).

Tabla 80. Agentes hormonoterápicos y mecanismo de acción. *Adaptada de Ellis M. et al. (373).*

Mecanismo de acción	Clase	Agente
Bloqueo RE	SERM	Tamoxifeno, toremifeno
	SERD	Fulvestrant
Deprivación estrogénica	AO	Cirugía, radioterapia
	AO con GnRH	Goserelina Triptorelina Leuprolide
	IANE	Anastrozol Letrozol
	IAE	Exemestano
Desconocido	Progestágenos	Acetato de megestrol Acetato de medroxiprogesterona
	Altas dosis de estrógenos	Dietilestilbestrol (DES)

AO: ablación ovárica; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; IAE: inhibidor esteroideo de la aromatasas (3.ª generación); IANE: inhibidor no esteroideo de la aromatasas (3.ª generación); SERD: inhibidor selectivo del RE; SERMS: modulador selectivo del receptor estrogénico.

¿Qué es la resistencia hormonal primaria? ¿Y la secundaria?

Resistencia hormonal

El **beneficio clínico (BC)** se define como **la respuesta o estabilización de la enfermedad de más de 24 semanas de duración; es predictor de la supervivencia en pacientes con CMM y también predice el beneficio de la siguiente línea de hormonoterapia.**

Un tercio de los pacientes desarrollarán **resistencia primaria (recidiva en los dos primeros años de tratamiento adyuvante o en los seis primeros meses de primera línea para CMM)**, mientras que el resto desarrollará resistencias secundarias (**recaída después de los dos primeros años de adyuvancia, o bien una recaída 12 meses después de finalizar la hormonoterapia adyuvante, o ≥ 6 meses tras primera línea de hormonoterapia**) (262, 374, 375, 377).

Entre los mecanismos de resistencia con agentes terapéuticos específicos, destacan: **la vía HER2**, mutaciones en la vía PI3K con inhibidores de la unidad catalítica de PI3K y mTor (everolimus) (378) y mutaciones de HER2 y ESR1, así como alteraciones en la regulación del ciclo celular con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6 (379, 380).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Cómo decidir el mejor agente hormonoterápico?

Elección del hormonoterápico

La **elección del agente hormonoterápico óptimo se basa en tres factores importantes:**

1. **Estado menopáusico de la paciente.** Los IA están contraindicados en mujeres premenopáusicas con función ovárica conservada. No es suficiente con la ausencia de menstruación inducida farmacológicamente en una paciente para considerarla menopáusica. Es necesaria una determinación hormonal de las cifras de estradiol, FSH y LH para confirmar la misma.
2. **Historial previo de hormonoterapia (hormonoterapia utilizada y fecha del diagnóstico del CMM):**
 - Las mujeres que progresan 12 meses después de finalizar la hormonoterapia adyuvante y CMM de *novo* son elegibles para el tratamiento de primera línea.
 - Las pacientes que progresan a una primera línea, o bien aquellas que recaen en el curso o en los 12 meses tras terminar la hormonoterapia adyuvante, serían elegibles para la segunda línea.
 - Después de dos líneas de hormonoterapia, continuar o no con la hormonoterapia se debe basar en el beneficio clínico obtenido con las líneas de hormonoterapia previas, la carga tumoral y las preferencias individuales de la paciente.
3. **Comorbilidades y perfil de seguridad.**

Paciente **PREMENOPÁUSICA**

Primera línea:

Actualmente se considera como mejor opción la anexectomía bilateral, pudiéndose continuar después el algoritmo de pacientes posmenopáusicas (12).

La mejor opción de tratamiento basada en los resultados positivos en términos de SLP (27,5 meses vs 13,8 meses (HR= 0,569; IC 95%, 0,436-0,743)) y SG (mediana SG no alcanzada (HR=0,71, IC 95%, 0,54-0,95; p=0,00973)) del estudio MONALEESA-7, dirigido específicamente a pacientes premenopáusicas tratadas en primera línea de enfermedad avanzada y que podían haber recibido quimioterapia previa, es la combinación de inhibidor de aromataasa + ribociclib + supresión de la función ovárica (381, 382) En un seguimiento adicional de 20 meses tras los resultados obtenidos en el estudio MONALEESA-7, se continuó demostrando el beneficio de dicha combinación en supervivencia global (mediana SG 58.7 vs 48 meses; HR=0.76, IC 95% [0.61-0.96]). (383).

En pacientes con recidiva en curso o en los primeros 12 meses de finalizar tratamiento hormonal adyuvante la combinación de fulvestrant y abemaciclib demostró beneficio en términos de SLP (16,4 vs 9,3 meses; HR, 0.553; IC 95%, 0.449-0.681; p<0,01) y SG (46,7 meses vs 37,3 meses para placebo + fulvestrant (HR = 0,757; IC 95%, 0,606-0,945; p<0,01)) frente a fulvestrant. Estos resultados se refieren al ensayo MONARCH-2, que están condicionados por el escaso número de pacientes premenopáusicas analizadas en este subgrupo (16,1% de las pacientes incluidas) (384, 385).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

A la progresión durante o tras finalizar el primer año de tratamiento adyuvante, la combinación de AO + F + palbociclib ha demostrado mejores resultados que AO + F (379). Estos resultados se refieren al ensayo PALOMA-3, que están condicionados por el escaso número de pacientes premenopáusicas analizadas en este subgrupo (inferior al 20% de la muestra).

Como opciones alternativas se puede utilizar la supresión o ablación ovárica o el tamoxifeno. La **combinación de AO** y TAM ofrece mejores resultados que solo AO (373).

Segunda línea:

En pacientes que progresan a tamoxifeno o AO, cambiar al otro tratamiento es una opción aceptable, así como AO y tamoxifeno en combinación. Otra opción sería, tras la supresión de la función ovárica definitiva, el uso de IA o fulvestrant (F), siguiendo posteriormente las mismas recomendaciones que en pacientes posmenopáusicas.

A la progresión de una primera línea con tamoxifeno o inhibidor de aromatasa, la combinación de AO + F + palbociclib ha demostrado mejores resultados que AO + F (380).

Del mismo modo, la opción de fulvestrant + abemaciclib + AO sería válida en segunda línea en base al estudio MONARCH-2 (384, 385).

Paciente POSMENOPÁUSICA

Teniendo en cuenta los datos de los estudios aleatorizados, existe la siguiente evidencia:

Primera línea (de novo y recidivas tras 12 meses de finalizar hormonoterapia adyuvante)

- IANE (letrozol y anastrozol) e IAE (exemestano) son superiores al tamoxifeno en términos de SLP (9-10 vs. 6 meses) en pacientes no tratados o pretratados en adyuvancia con tamoxifeno (386, 387).
- El fulvestrant (250 mg/cada 28 días) es equivalente pero no superior al tamoxifeno.
- Resultados contradictorios de dos estudios fase III explorando la combinación de anastrozol y fulvestrant (250 mg/cada 28 días) vs. anastrozol. La combinación no está aprobada en Europa.
- El fulvestrant (altas dosis: 500 mg) es superior a anastrozol según los estudios fase Iib FIRST (mediana de SLP 23,4 vs. 13,1 meses; HR 0,66; p=0,01)(388). En el FALCON fase III en pacientes con enfermedad de novo, se alcanzó un incremento significativo en SLP frente a anastrozol (mediana SLP 16,6 vs. 13,8 meses, respectivamente; HR 0,79; p=0,0486) (388).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- Para pacientes con enfermedad de novo y recidivas tardías a más de 12 meses del fin de la hormonoterapia adyuvante, letrozol + palbociclib es superior al letrozol en términos de SLP (24,8 vs. 14,5 meses; HR 0,58; $p < 0,000001$), según el estudio de fase III aleatorizado PALOMA-2. Este estudio incluyó pacientes con recidiva en curso o antes de 12 meses de finalizar tamoxifeno adyuvante (379). Tras realizar un seguimiento adicional de 15 meses de los pacientes del estudio PALOMA-2, la combinación de letrozol + palbociclib continuó demostrando superioridad frente a letrozol en términos de SLP en los dos grupos de pacientes. En las pacientes con metástasis de novo (mediana SLP 27,9 vs. 22 meses; HR 0,61; $p < 0,005$). En las pacientes con recidivas tras más de 12 meses de haber terminado la hormonoterapia (mediana SLP 27,6 vs. 13,8 meses; HR 0,58; $p < 0,001$) (389). La combinación de letrozol y palbociclib no demostró impacto en SG en el análisis final tras 90 meses de seguimiento (mediana SG 53,9 vs. 51,2 meses; HR 0,956; $p = 0,3378$).
- Para pacientes con enfermedad de novo y recidivas tardías a más de 12 meses del fin de la hormonoterapia adyuvante, letrozol + ribociclib es superior al letrozol en términos de SLP (25,3 vs. 16,0 meses; HR 0,57; $p = 9,63 \times 10^{-6}$) según el estudio de fase III aleatorizado MONALEESA-2. Este estudio incluyó recidivas en curso o antes de 12 meses de finalizar tamoxifeno adyuvante (390). Los datos actualizados referentes a mejora en SLP observados con letrozol + ribociclib se mantienen en un seguimiento más prolongado del estudio MONALEESA-2. En la última actualización se evaluó la SG después de 400 muertes, que mostró un beneficio significativo de letrozol + ribociclib frente a letrozol (mediana, 63,9 frente a 51,4 meses; HR, 0,76; IC del 95 %, 0,63-0,93; $P = 0,004$).
- Para pacientes con enfermedad de novo y recidivas tardías a más de 12 meses del fin de la hormonoterapia adyuvante, letrozol + abemaciclib es superior al letrozol en términos de SLP (28,18 vs. 14,76 meses; HR 0,54; $p = 0,000002$) según el estudio de fase III aleatorizado MONARCH-3. Este estudio permitía recidivas en curso o antes de 12 meses de finalizar tamoxifeno adyuvante (391, 392).
- Fulvestrant + ribociclib es superior al fulvestrant en términos de SLP (33,6 vs. 19,2 meses; HR 0,546; 0,95 IC (0,415-0,718) y SG (mediana de SG no alcanzada vs 45,1 meses; HR=0,70; (IC 95%, 0,479-1.021)) según el estudio de fase III aleatorizado MONALEESA-3. Este estudio permitía: pacientes de novo, recidivas a más de 12 meses de hormonoterapia adyuvante y recidivas en curso o antes de 12 meses de finalizar hormonoterapia adyuvante (393, 394). En un seguimiento de una mediana de 16.9 meses adicionales, de los pacientes que continuaban en tratamiento en ambas ramas, se continuó demostrando la superioridad de fulvestrant + ribociclib frente a fulvestrant en términos de supervivencia global (mediana SG, 53.7 vs 41.5 meses; HR, 0.73; IC95%, 0.59-0.90) (395). En un análisis exploratorio, con una mediana de seguimiento de 70,8 meses, se alcanzó la mSG en las pacientes en tratamiento de primera línea (mediana de SG 67,6 vs 51,8 meses; HR=0.67, (IC 95%, 0,50-0,90)) (396).

Con estos datos, el tratamiento **de elección en pacientes con enfermedad de novo, o recidivas tardías a más de 12 meses del fin del inhibidor de aromatasa adyuvante:** la combinación de inhibidor de aromatasa con palbociclib/ribociclib/abemaciclib o fulvestrant + ribociclib. Como opciones alternativas, fulvestrant 500 e IA (262, 373-375, 377).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Primera línea (recidiva en curso o en los 12 meses de finalizar hormonoterapia adyuvante)

- Fulvestrant 500 + palbociclib es superior al fulvestrant en SLP (9,5 meses (IC 95% 9,2-11,0) vs 4,6 meses (IC 95% 3,5-5,6); HR 0,46 (IC 95% 0,36-0,59); $p < 0,001$) en el estudio de fase III PALOMA-3 (397). Las diferencias en SG fueron no significativas en el análisis inicial del estudio. Tras una ampliación del seguimiento no planificado, alcanzando medianas de seguimiento de 73.3 meses con el fin de analizar la SG, se obtuvo un incremento clínicamente relevante de la SG (mediana SG 34.8 meses (28.8-39.9) en el grupo palbociclib y 28.0 meses (23.5-33.8) en el grupo placebo (HR=0.81; IC 95%, 0.65-0.99) (398, 399).
- Fulvestrant 500 + abemaciclib es superior al fulvestrant en SLP (16,4 vs 9,3 meses; HR 0,053; $p < 0,001$) y SG (46,7 vs 37,3 meses; HR 0,757; $p = 0,01$) en el estudio de fase III MONARCH-2 (384, 385).
- Fulvestrant 500 + ribociclib es superior al Fulvestrant en términos de SLP (14,6 vs 9,1 meses (HR=0,571; IC 95% (0,443-0,737)) y SG (40,2 vs 32,5 meses; HR=0,730; IC 95%(0,530-1,004)) según el estudio de fase III aleatorizado MONALEESA-3. Este estudio permitía: pacientes *de novo*, recidivas a más de 12 meses de hormonoterapia adyuvante y recidivas en curso o antes de 12 meses de finalizar hormonoterapia adyuvante (393, 394). En un seguimiento de una mediana de 16.9 meses adicionales, de los pacientes que continuaban en tratamiento en ambas ramas, se continuó demostrando la superioridad de fulvestrant + ribociclib frente a fulvestrant en términos de supervivencia global (mediana SG, 53.7 vs 41.5 meses; HR, 0.73; IC95%, 0.59-0.90). En un análisis exploratorio, con una mediana de seguimiento de 70,8 meses, se alcanzó la mSG en las pacientes en tratamiento de primera línea (mediana de SG 67,6 vs 51,8 meses; HR=0.67, (IC 95%, 0,50-0,90)) (396).
- Existe un 40% de tumores con mutaciones activadoras en el gen PI3KCA, asociado a peor pronóstico y con capacidad predictiva a inhibidores de dicha unidad, como es alpelisib, inhibidor isoforma alfa de la unidad catalítica de PI3K. El estudio SOLAR-1 incluyó pacientes y postmenopáusicas y varones con progresión de enfermedad en curso de inhibidores de aromatasa en adyuvancia o en enfermedad metastásica. Se permitía la progresión a inhibidores de ciclinas, aunque este subgrupo representó el 5.3% de las pacientes incluidas. En el subgrupo de tumores con mutación de PI3K, tanto determinado en tejido como biopsia líquida, fulvestrant + alpelisib demostró un incremento en la SLP estadísticamente significativo frente a fulvestrant (11.0 vs 5,7 meses (HR=0,65; IC 95; 95% CI, 0.50 to 0.85; $P < 0.001$)) sin impactar de forma estadísticamente significativa en SG (400).

Con estos datos, el tratamiento **de elección en pacientes con recidivas en curso o en los primeros 12 meses de finalizar inhibidor de aromatasa adyuvante** sería la combinación de fulvestrant con palbociclib/ribociclib/abemaciclib. Como opciones alternativas, fulvestrant 500 (262, 373-375, 377, 384, 385, 393, 394, 401). En pacientes con mutación de PI3K y en las que quede contraindicado el inhibidor de ciclinas, la combinación de fulvestrant + alpelisib es el tratamiento de elección.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Segunda línea

- Progresión a tamoxifeno:
 - Algunos estudios antiguos demostraron equivalencia o ligera superioridad con mejor perfil de seguridad de los IA frente a los progestágenos.
 - El fulvestrant 250 mg/cada 28 días es equivalente al anastrozol.
 - Fulvestrant 500 mg + abemaciclib es superior al fulvestrant en SLP (HR, 0,536; IC 95%, 0,445-0,645) y SG (HR, 0,757; IC 95%, 0,606-0,945; p =0,01) en el estudio de fase III MONARCH-2 (384, 385).
 - Fulvestrant 500 mg + ribociclib es superior al fulvestrant en SLP (HR 0,565; IC 95%, 0,428 – 0,744) y SG (HR 0,72; p=0,00455) en el estudio de fase III MONALEESA-3. Este estudio incluyó recidivas tras una primera línea de hormonoterapia en enfermedad avanzada (393). En un seguimiento de una mediana de 16.9 meses adicionales, de los pacientes que continuaban en tratamiento en ambas rambas, se continuó demostrando la superioridad de fulvestrant + ribociclib frente a fulvestrant en términos de supervivencia global (mediana SG, 53.7 vs 41.5 meses; HR, 0.73; IC95%, 0.59-0.90). En las pacientes en tratamiento de segunda línea, la SG (mediana de SG 39,7 vs 33,7 meses; HR=0.78, (IC 95%, 0,59-1,04)) (396)
- Progresión a IANE:
 - Exemestano y fulvestrant 250 mg/cada 28 días son equivalentes (ambos 3,7 meses (402)).
 - El fulvestrant 500 mg es superior al fulvestrant 250 mg en términos de SLP (6,5 vs. 5,5 meses HR=0,8; p=0,006), siendo la opción preferida la dosis de 500 mg/cada 28 días con dosis de carga (403).
 - La combinación de exemestano y everolimus es superior en SLP frente al exemestano en el estudio de fase III BOLERO-2 (7,4 vs. 3,2 meses; HR= 0,45; p<0,0001) (378).
 - Fulvestrant 500 + palbociclib es superior al fulvestrant en SLP en el estudio de fase III PALOMA-3 (380). Las diferencias en SG no fueron significativas en el análisis inicial del estudio. Tras una ampliación del seguimiento, alcanzando mediana de seguimiento de 73.3 meses con el fin de analizar la SG, las diferencias de SG en el subgrupo de pacientes en segunda línea de tratamiento, no fueron significativas. (398, 399)
 - Fulvestrant 500 + abemaciclib es superior al fulvestrant en SLP (HR, 0,536; IC 95%, 0,445-0,645) y SG (HR, 0,757; IC 95%, 0,606-0,945; P =0,01) en el estudio de fase III MONARCH-2 (384, 385).
 - Fulvestrant 500 + ribociclib es superior al fulvestrant en SLP (HR 0,565; IC 95%, 0,428 – 0,744) y SG (HR 0,72; p=0,00455) en el estudio de fase III MONALEESA-3. Este estudio incluyó recidivas tras una primera línea de hormonoterapia en enfermedad avanzada (393, 394). En un seguimiento de una mediana de 16.9 meses adicionales, de los pacientes que continuaban en tratamiento en ambas rambas, se continuó demostrando la superioridad de fulvestrant + ribociclib frente a fulvestrant en términos de supervivencia global (mediana SG, 53.7 vs 41.5 meses; HR, 0.73; IC95%, 0.59-0.90). En las pacientes en tratamiento de segunda línea, la SG (mediana de SG 39,7 vs 33,7 meses; HR=0.78, (IC 95%, 0,59-1,04)) (396).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- El estudio SOLAR-1 en el subgrupo de tumores con mutación de PI3K, tanto determinado en tejido como biopsia líquida, fulvestrant + alpelisib demostró un incremento en la SLP estadísticamente significativo frente a fulvestrant (11.0 vs 5,7 meses (HR=0,65; IC 95; 95% CI, 0.50 to 0.85; P<0.001)) sin impactar de forma estadísticamente significativa en SG(400).
- Algunos estudios observacionales y de fase II han demostrado el beneficio clínico del tratamiento con tamoxifeno.

Por el momento, no hay una secuencia óptima de tratamiento tras la progresión a una primera línea de terapia endocrina; las opciones disponibles en pacientes pretratadas con inhibidores de ciclinas son **fulvestrant 500 o exemestano + everolimus**; mientras que en pacientes en progresión a tamoxifeno o IANE en primera línea, las opciones son la **combinación fulvestrant + palbociclib/ribociclib/abemaciclib o exemestano + everolimus** (373, 378, 379, 384, 385, 393, 394).

En el grupo de pacientes con mutación en PI3K y que no hayan progresado a inhibidor de ciclinas, la combinación de fulvestrant + alpelisib es el tratamiento de elección.

Tratamiento hormonoterápico y quimioterapia concomitante: no hay actualmente evidencia clara de que la combinación sea superior a la quimioterapia sola en términos de supervivencia, según estudios antiguos (404).

La terapia de mantenimiento endocrina en pacientes que alcanzan un beneficio clínico tras quimioterapia puede ser considerada en pacientes RH positivos y no pretratados con hormonoterapia, ya que la evidencia científica se basa en estudios observacionales, opiniones de expertos y ensayos de fase II (375).

Tercera línea

En pacientes que hayan obtenido beneficio clínico de las líneas hormonales previas y no presenten crisis visceral, es razonable continuar con otros tratamientos hormonales que no hayan recibido con anterioridad.

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

El CMTN se caracteriza por su curso evolutivo agresivo, a diferencia de la mayoría de tumores luminales, con tasas de SG de 18 meses (405), como se confirma en el estudio CASCADE (Figura 18). La quimioterapia es el tratamiento estándar para este subgrupo de pacientes, empleando generalmente la monoterapia y buscando las terapias de combinación para pacientes con enfermedad agresiva, sintomática o amenazante para la vida (406).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

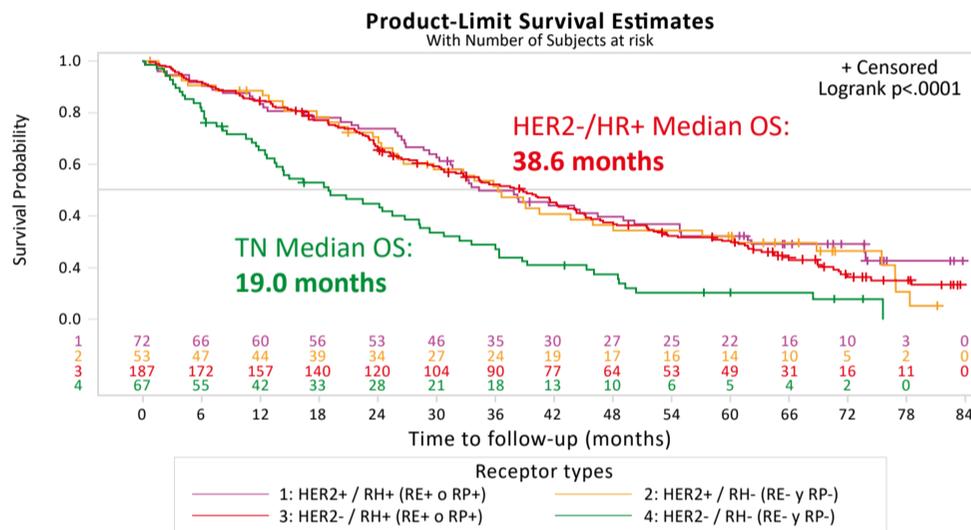
Figura 18. Estudio CASCADE Supervivencia global según fenotipos. Adaptada de Zamora P. et al. (405).

Results: Life Expectancy (HER2 negative tumors)

HER2-
Population

Median OS for HER2- and HER2+ as whole groups were 32.3 and 36.3 months

Overall Survival curves for the four tumour immunotypes*



*Median OS for the four immunotypes is derived from Kaplan-Meier curves of those patients receiving active antitumor therapy.



¿Cuál es el tratamiento de elección para la primera línea?

Primera línea

En aquellas pacientes que son **naive a la quimioterapia o que han recibido antraciclinas en la adyuvancia**, y en ausencia de contraindicaciones, los **esquemas basados en antraciclinas o taxanos** (407), preferiblemente como agente único, son considerados como primera opción de tratamiento.

En pacientes naive al taxano y CMM resistente a las antraciclinas, o con dosis acumulada de antraciclinas con riesgo de **cardiotoxicidad**, el tratamiento basado en taxanos como agente único es considerado como terapia de elección. Otras opciones, con menor evidencia, serían la vinorelbina (408, 409) y la capecitabina (410).

La **duración óptima de la quimioterapia** no está establecida, pero **se debe utilizar generalmente un régimen hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable** (411) (Figura 19), ya que la mayor duración de tratamiento se asocia a mayor SLP y beneficio marginal en SG. Las antraciclinas presentan dosis limitante, que no debe ser rebasada.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

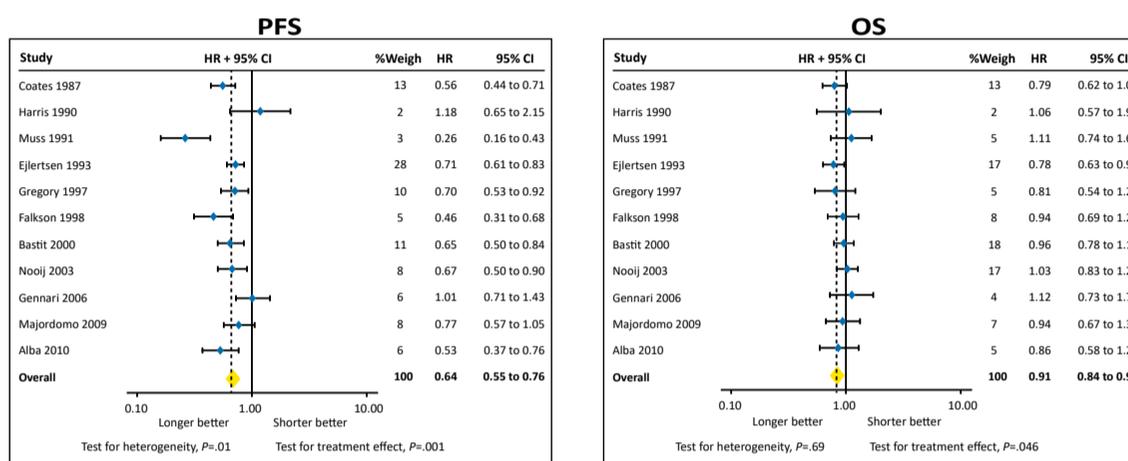
BIB

RES

ANE

Figura 19. Eficacia de la QT según duración en 1.ª línea de CMM. Basada en metaanálisis de Gennari A. et al. (411).

Eficacia de la QT según duración en 1º línea de CMM



Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

En pacientes con CMTN y mutación de BRCA, el tratamiento de primera línea con carboplatino (AUC 6) puede ser una opción en función de los resultados del estudio de fase III TNT (412), que demostró superioridad frente al docetaxel 100 mg/m², con un beneficio absoluto en ORR del 34,7 % (68 % vs. 33 %; p= 0,03) y diferencias significativas en SLP (6,8 vs. 3,1 meses). En un futuro inmediato, se añadirán al arsenal terapéutico los inhibidores de PARP olaparib y talazoparib (413, 414).

El bevacizumab es el único agente biológico aprobado para las pacientes con CMM HER2 negativo, en combinación con taxanos o capecitabina, asociándose a incrementos en la ORR y SLP, pero no SG (415-417). Su perfil de toxicidad (hipertensión, proteinuria y riesgo de hemorragia), el coste y la carencia de biomarcadores predictivos, limitan sus indicaciones, siendo recomendado en pacientes con enfermedad agresiva o sintomática (418).

El estudio IMELDA (419) ha demostrado que, en el subgrupo de pacientes con CMM HER2 negativo que alcanzan beneficio clínico con 3-6 ciclos de docetaxel y bevacizumab en primera línea, continuar con el mantenimiento con capecitabina y bevacizumab es superior frente al mantenimiento con bevacizumab en términos de SLP (11,9 contra 4,3 meses, HR 0,38; p<0,0001) y SG (39,0 contra 23,7 meses, HR 0,43; p=0,0003), independientemente del estatus del RE. Con todas las críticas que podría tener este estudio (ausencia de brazo control de capecitabina, no permitida la hormonoterapia en el brazo de RE positivo), la capecitabina más bevacizumab se podría considerar para las pacientes con CMTN que alcanzan beneficio tras docetaxel + bevacizumab.

Recientemente aprobada por FDA y EMA, no en España, la combinación de nab-paclitaxel y pembrolizumab en pacientes con PD-L1≥1% en base a los resultados del estudio IMpassion130. La combinación de nab-paclitaxel y atezolizumab frente a nab-paclitaxel demostró un beneficio en el subgrupo con PD-L1 positivo con SLP de 7,5 meses con la combinación y de 5, meses con quimioterapia (HR 0,62, p<0,0001) mientras que OS de 25,0 y de 18 meses respectivamente (HR 0,71) (302, 420).



¿Qué hacer en segundas líneas y posteriores?

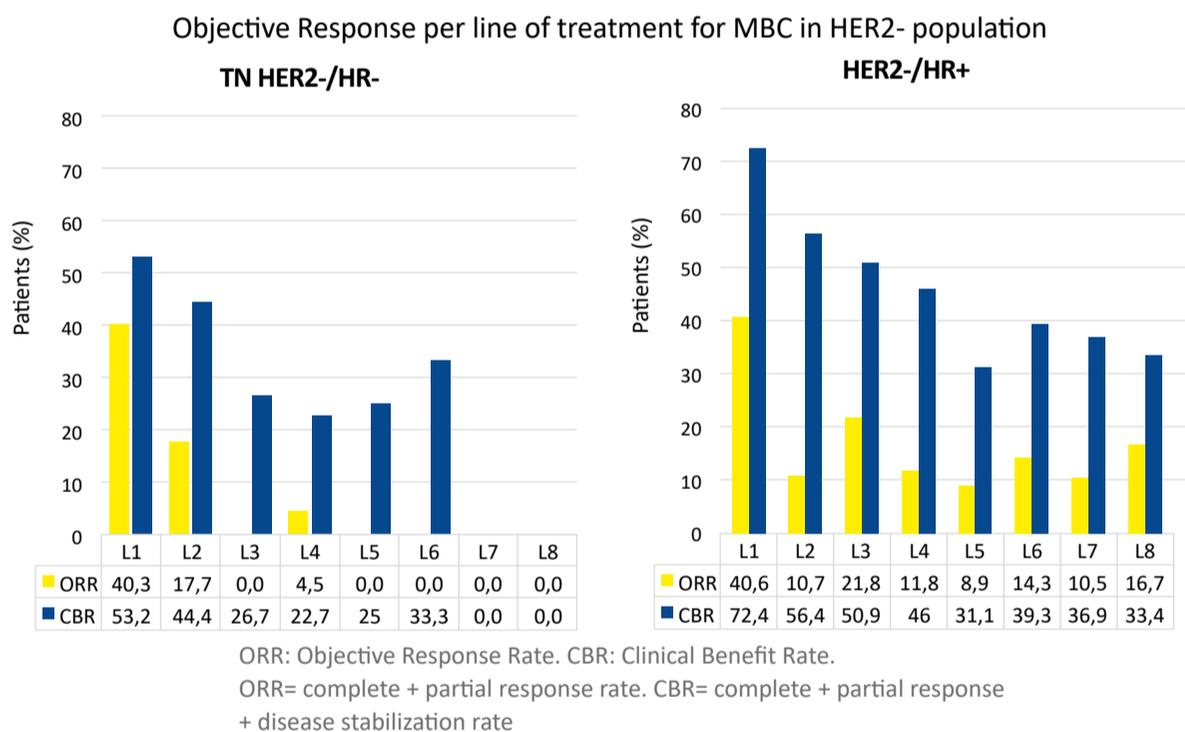
Segunda línea y posteriores

Existe una gran cantidad de agentes que han demostrado actividad en el CMTN; sin embargo, tan solo el 31,9 % de las pacientes con CMTN llegarán a recibir una 4.^a línea, y la tasa de respuestas es muy baja a partir de la 3.^a línea (405) (Figura 20).

Figura 20. Estudio CASCADE: Datos de eficacia en población HER2 negativa. Adaptada de Zamora P. et al. (405)

Results: Treatment efficacy (HER-2 negative tumors)

HER2-
Population



El nab-paclitaxel ha demostrado su superioridad frente al paclitaxel y el docetaxel cada tres semanas en primera línea/líneas sucesivas en varios estudios de fase II-III en términos de ORR y SLP (421), aunque no frente al paclitaxel semanal. La EMA lo ha aprobado como segunda línea en los pacientes pretratados con taxanos. Las dosis son semanales (100-150 mg/m²) y cada tres semanas (260 mg/m²), siendo un agente bien tolerado y de rápida actividad (mediana de tiempo de respuesta de 1,5 meses), con la neuropatía periférica como toxicidad limitante de dosis. La vinorelbina ha demostrado un 25 % de ORR, tras las antraciclinas y los taxanos; además, se puede administrar de forma oral (60/80 mg/m²) o intravenoso (25/30 mg/m²) (408, 409). La baja incidencia de alopecia y el buen perfil de tolerabilidad la hacen una buena opción en segundas y terceras líneas, así como en pacientes ancianos.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

La eribulina demostró en el estudio de fase III EMBRACE, **en pacientes pretratadas con antraciclinas/taxanos y una mediana de cuatro líneas previas, un aumento en la SG** (13,1 contra 10,6 meses, HR 0,81; p=0,04) frente al tratamiento de elección del médico (422). En un segundo ensayo de fase III, la eribulina no demostró ser superior a la capecitabina en pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos y una mediana de dos líneas, en términos de SLP y SG (423). Sin embargo, en el análisis no planificado de dicho estudio, así como en el pool de análisis de ambos estudios de fase III, en población con CMTN, las diferencias en la SG fueron favorables a la eribulina (372, 423). En España, **se recomienda su uso con dosis de 1,23 mg/m² los días 1 y 8 cada tres semanas para el tratamiento de CMM tras primera línea de enfermedad avanzada, habiendo recibido previamente antraciclinas, taxanos y capecitabina.**

En las pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos, sin urgencia de respuesta y con tumores de lenta evolución, existen múltiples opciones, como son los agentes orales capecitabina (424) y vinorelbina (408, 409), así como las antraciclinas liposómicas (425, 426), la eribulina (422, 423), el nab-paclitaxel (427, 428), la gemcitabina y la quimioterapia a dosis metronómicas con menor evidencia (429).

La EMA y FDA ha aprobado sacituzumab govitecan en pacientes tratadas con dos esquemas previos de quimioterapia, uno de ellos en primera línea de enfermedad avanzada, en base a los resultados del estudio ASCENT. Este estudio fase 3 evaluó sacituzumab govitecan frente a quimioterapia elegida por el profesional de referencia. Se demostró que tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión eran significativamente más elevadas en el grupo de pacientes tratadas con sacituzumab govitecan. (430)

La combinación de carboplatino y gemcitabina, a pesar de la ausencia de estudios de fase III, ha sido aceptada como brazo de control por la EMA y la FDA. La combinación podría plantearse en pacientes resistentes a antraciclinas y taxanos, así como en pacientes jóvenes con enfermedad sintomática agresiva (431).

CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO



¿Cuál es el tratamiento de elección en la primera línea?

Primera línea

El tratamiento anti-HER2 de elección en primera línea en CMM HER2 en pacientes no pretratados o en aquellas que recaen después de seis meses tras finalizar el tratamiento adyuvante con trastuzumab, es la combinación de **docetaxel + trastuzumab + pertuzumab**, según los datos del estudio de fase III CLEOPATRA. La ORR fue del 80,2 % en el grupo de pertuzumab y del 69,3 % en el grupo de control. La SLP fue de 18,5 meses para el brazo de pertuzumab, frente a 12,4 meses del brazo comparador (HR 0,62; p<0,001), y con SG de 56,5 meses frente a 40,8 meses en el grupo control sin incremento de la toxicidad cardíaca (432). En los resultados finales del estudio, se confirmó que el análisis que previamente observaba una mejoría en la supervivencia global con pertuzumab, docetaxel y trastuzumab frente a placebo, trastuzumab y docetaxel, se mantenía después de una mediana de seguimiento de más de 8 años (376). Se obtuvo una mediana de seguimiento de 99,9 meses en el grupo de pertuzumab y 98,7 meses en el grupo control. La SG fue (mediana 57,1 meses en el grupo de pertuzumab frente a 40,8 meses en el grupo placebo, HR:0,69; (IC95% 0,58-0,82). (433)

En pacientes con recidivas tras tratamiento anti-HER2 adyuvante, existe poca evidencia científica. Así, en recidivas **más allá de los 12 primeros meses de finalizar el trastuzumab adyuvante, se empleará el esquema del estudio CLEOPATRA**, y en pacientes con recidivas en los **seis primeros meses de completar el tratamiento adyuvante serían candidatas a recibir T-DM1** sobre la base de la subpoblación incluida en el estudio EMILIA (434).

En caso de no poder emplear el esquema de tratamiento previo, la combinación de agentes quimioterápicos, como vinorelbina y taxanos, con trastuzumab, se asocia con una mejoría en la ORR, SLP, THP y SG en comparación con la quimioterapia sola (208).

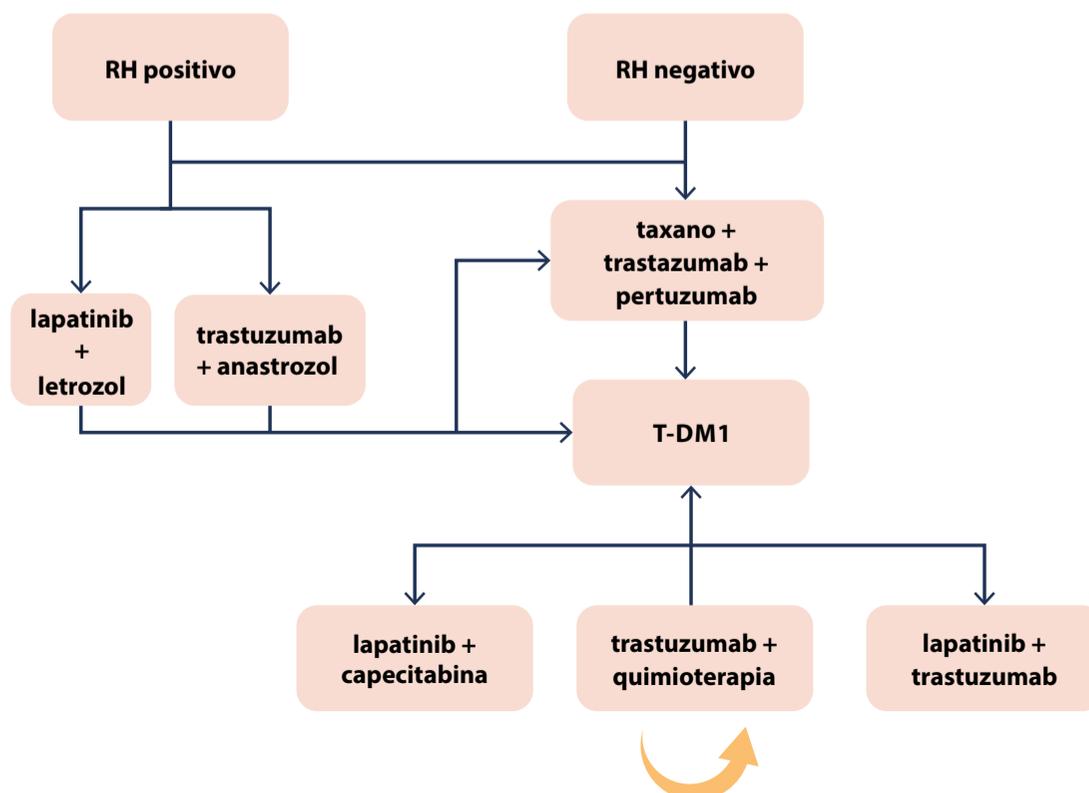
En pacientes con tumores HER2 y RH positivos, la combinación de IA y terapia dirigida anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib), obtiene mejoras en la ORR y la SLP, pero no en la SG, frente a IA (435, 436) siendo una opción planteable en pacientes con escasa carga tumoral y criterios de hormonosensibilidad y/o comorbilidades que contraindiquen la quimioterapia con trastuzumab y pertuzumab. Según el estudio de fase 2 PERTAIN, la combinación de trastuzumab, pertuzumab y hormonoterapia es un tratamiento efectivo para las pacientes con cáncer de mama metastásico/localmente avanzado HER2 positivo(376). El perfil de seguridad también resultó consistente con respecto a estudios previos en los que se analizaba la combinación de trastuzumab y pertuzumab. (437)

? ¿Qué hacemos en segundas líneas?

Segunda línea

Varios estudios muestran que tras la progresión durante o después de un tratamiento con trastuzumab de primera línea, existe un beneficio para continuar con la terapia anti-HER2 en el entorno de segunda línea, ya sea una combinación de quimioterapia (capecitabina) con terapia anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib), una combinación de dos terapias HER2-dirigida o un tratamiento con T-DM1 (434,438-440) (Figura 21).

Figura 21. Algoritmo terapéutico en pacientes con CMM HER2 positivo. Adaptado de *Byrski T. et al. (441)*.



El estudio de GEYER mostró un incremento en el THP de la combinación de lapatinib y capecitabina frente a capecitabina sola, en mujeres con CMM HER2 positivo que progresaron a una combinación de trastuzumab y antraciclinas o taxanos (438).

Un estudio publicado por Von Minckwitz comparaba la combinación de trastuzumab y capecitabina frente a capecitabina sola, en mujeres que habían progresado tras un tratamiento con trastuzumab. Aunque el estudio no pudo completarse por problemas de reclutamiento, se objetivó una mayor ORR y un mayor THP en el brazo que incluía trastuzumab, sin repercusiones relevantes en la toxicidad (439).

El estudio de Blackwell con terapia dual con lapatinib más trastuzumab frente a monoterapia con lapatinib, mostró igualmente una mayor SLP y SG. El beneficio solo se observó en el subgrupo de pacientes con RH negativo. La calidad de vida de las pacientes fue similar con ambos tratamientos (440).

El estudio EMILIA incluyó a 991 pacientes con CMM HER2 positivo tratadas previamente con trastuzumab y taxanos. Se comparó T-DM1 frente a lapatinib y capecitabina. El grupo tratado con T-DM1 alcanzó una SLP de 9,6 meses frente a 6,4 meses con lapatinib y capecitabina. La SG con T-DM1 fue de 30,9 frente a 25,1 meses. La tolerancia al tratamiento también fue favorable para el brazo de estudio tratado con T-DM1 (434).

Respecto a la posibilidad de tratamiento con pertuzumab en segunda línea y posteriores hay datos que provienen de un estudio de fase II de pertuzumab más trastuzumab en pacientes que habían sido tratadas previamente con trastuzumab. Este estudio mostró una ORR del 24 % y una tasa de beneficio clínico de 50 %, lo que indica que el pertuzumab puede tener actividad en segunda línea y posteriores. En ASCO de 2016, se presentaron datos del estudio de fase III Pherexa que no alcanzó su objetivo principal de demostrar un incremento significativo en SLP al comparar capecitabina y trastuzumab +/- pertuzumab en pacientes pretratadas con trastuzumab y taxanos. Por tanto, se considera que no existe evidencia suficiente para recomendar pertuzumab en 2.^a línea y posteriores (442, 443).

En este sentido, **el tratamiento de elección en segunda línea de tratamiento es T-DM1**; podría plantearse la opción de capecitabina y lapatinib en pacientes con metástasis cerebrales como única localización metastásica sobre la base del estudio LANDSCAPE (444).



¿Y más allá de tercera línea?

Líneas posteriores

Las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo, que han sido tratadas con dos o más líneas de tratamiento anti-HER2, pueden beneficiarse de terceras líneas o sucesivas basadas en terapia anti-HER-2. Los estudios de combinación de lapatinib y trastuzumab (440), así como los estudios de T-DM1 EMILIA y TH3RESA (434, 445), proporcionan la base científica para esta afirmación. En ninguno de estos estudios hubo diferencias de supervivencia cuando se basaba en el número de líneas tratamientos de los participantes en el estudio.

El estudio TH3RESA (445) evaluaba el tratamiento con T-DM1 en comparación con el tratamiento de elección del médico, en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo que habían recibido al menos dos regímenes anteriores de terapia anti-HER2 y en el que uno de los parámetros de estratificación fue el número de tratamientos previos. La mediana de SLP fue de 6,2 meses para T-DM1 vs. 3,3 del grupo control, con tratamiento a elección del médico ($p < 0,0001$). Este estudio de fase III sugiere que **T-DM1 es eficaz en tercera línea y posteriores y de elección en tumores HER2 positivo** que no lo hayan recibido previamente.

La combinación de trastuzumab deruxtecan fue aprobado por la FDA desde 2019 para pacientes con carcinoma de mama irreseccable o metastásico, HER2 positivo, que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento previo. La agencia europea del medicamento (EMA), siguiendo el informe del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) del 10 de diciembre de 2020, garantizó la aprobación de dicha combinación para su uso en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico tras dos líneas de tratamiento previo. (446)

Recientemente, ha sido publicado el estudio Destiny Breast 03, posicionando trastuzumab deruxtecan en la segunda línea del CMM HER2 positivo. Este estudio demostró en pacientes previamente tratadas con taxanos y trastuzumab, un 66% en combinación con pertuzumab, que trastuzumab deruxtecan se asocia a un incremento clínico y estadísticamente significativo frente a T-DM1 siendo los datos de SG todavía inmaduros (447).

La combinación de tucatinib con trastuzumab y capecitabina ha demostrado impacto en cuanto a supervivencia libre de progresión y en supervivencia global frente a la combinación de placebo, trastuzumab y capecitabina, en el tratamiento de paciente con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado/metastásico que hayan recibido al menos dos tratamientos anti-HER2 previos. La aprobación por parte de la FDA y de la EMA se sustenta en el estudio HER2CLIMB, un estudio fase 2 que comparaba las combinaciones anteriormente planteadas, que demostró una ganancia significativa en la SLP de la combinación con tucatinib frente al grupo control. (448)

En base a todo lo comentado, las guías de la sociedad europea de oncología médica han publicado recientemente sus guías clínicas del CMM. Se adjuntan dos figuras donde quedaría representado el algoritmo de manejo terapéutico del CMM HER2 positivo (376).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Figura 22. Algoritmo de tratamientos de primera y segunda línea en CCM HER2 positivo . Adaptado de Gennari, A. et al. (376).

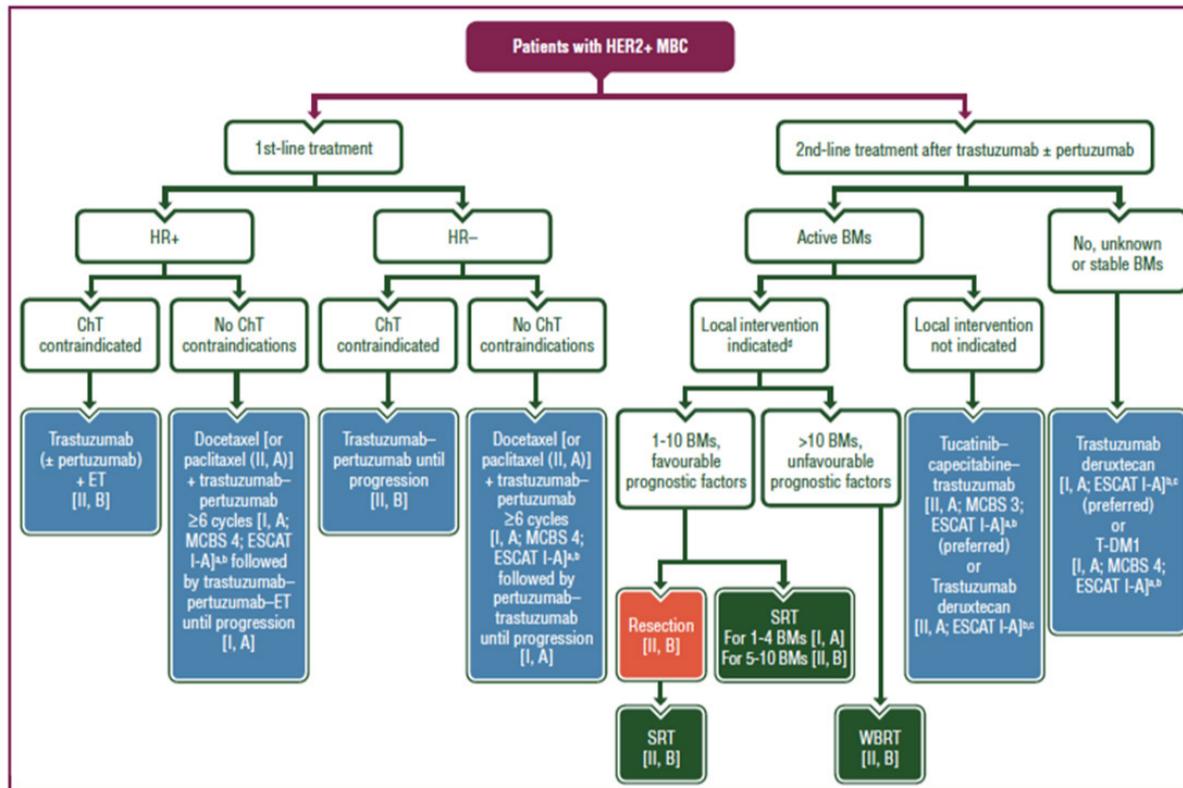
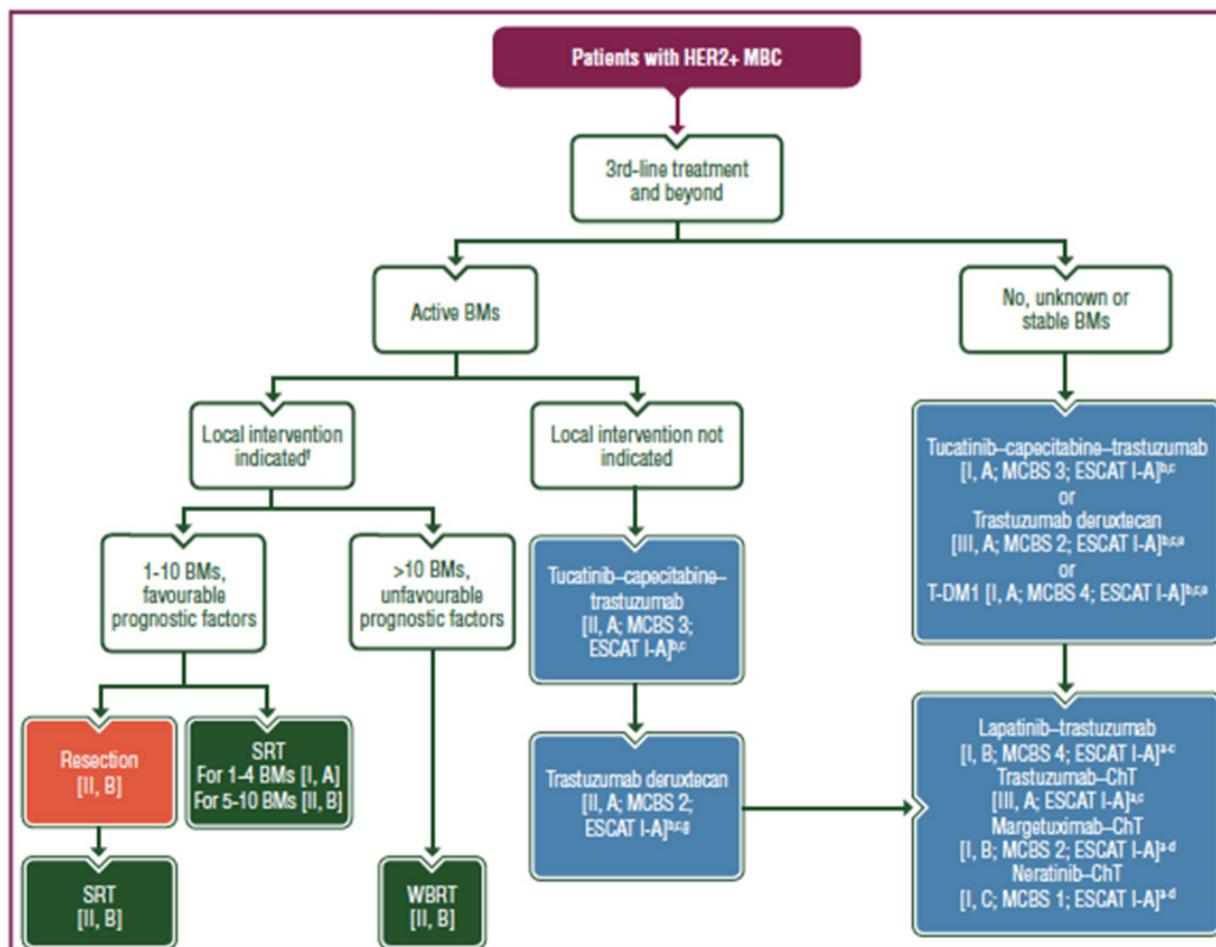


Figura 23. Algoritmo de tratamientos de tercera línea y posteriores en CCM HER2 positivo. Adaptado de Gennari, A. et al. (376).



- IND
- AUT
- PRO
- TUT
- ABR
- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09
- BIB
- RES
- ANE

LÍNEAS AVANZADAS DE TRATAMIENTO

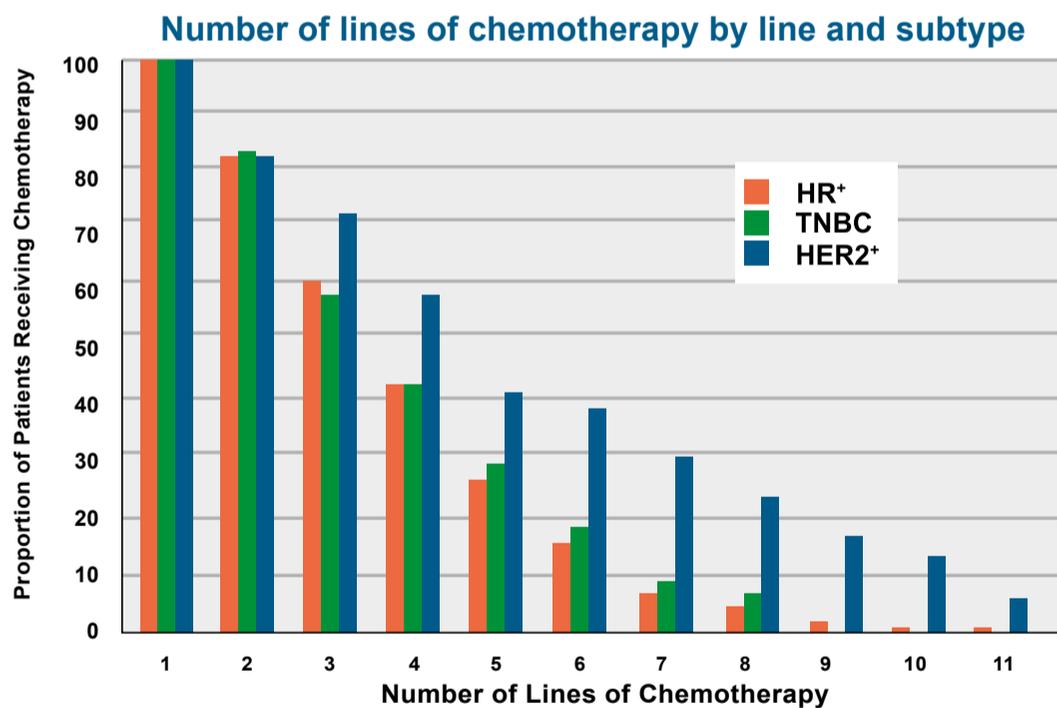


¿Cuándo parar el tratamiento en una paciente con CMM?

En pacientes con CMM no hemos de olvidar que nuestro principal objetivo es mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia; por tanto, siempre partiendo de estas premisas, administraremos tratamiento a aquellos pacientes que puedan beneficiarse del mismo independientemente del número de líneas. El continuar o no con el tratamiento nos lo marcará, por un lado, el beneficio clínico obtenido y, por otro, el estado general del paciente, las toxicidades padecidas y su deseo de continuar con el mismo.

No existe evidencia científica suficiente para decidir en qué línea concreta hemos de parar el tratamiento (Figura 24). Sabemos por estudios retrospectivos que el 40 % de las pacientes con CMM llegarán a recibir cuatro líneas de tratamiento, siendo estas cifras mayores en HER2 / lumbinales e inferiores en CMTN (405, 449).

Figura 24. Número de líneas de quimioterapia en CMM según subtipos histológicos. *Basada en Seah D. S. et al. (449).*



En pacientes con tumores lumbinales, cuando fracasa el tratamiento endocrino o en aquellos casos de crisis visceral, se deben de considerar los mismos principios que en la **enfermedad triple negativa** (406, 450).

La selección del tratamiento quimioterápico y su secuencia deberán individualizarse en función del estado general de la paciente, comorbilidades, preferencias, perfil de toxicidad y características de la enfermedad. En pacientes frágiles pueden plantearse tratamientos menos tóxicos con agentes orales (capecitabina y vinorelbina, ciclofosfamida y metrotexato a dosis metronómicas) (429), seguidos de agentes intravenosos con buen perfil de toxicidad (adriamicina liposómica, eribulina y nab-paclitaxel).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Por último, la duración óptima del tratamiento anti-HER2 para el CMM es actualmente desconocida. Mantendremos el tratamiento anti-HER2 siempre y cuando exista beneficio para el paciente y mantenga un estado general adecuado.

Tras fracaso en tres líneas consecutivas de tratamiento, debería considerarse la suspensión del tratamiento activo y aplicar exclusivamente tratamiento paliativo sintomático.

CONCLUSIONES

- Ante sospecha de recidiva o enfermedad metastásica, debemos completar el estudio de extensión con pruebas de imagen para valorar la posibilidad de rescate quirúrgico.
- En el cáncer de mama luminal, siempre y cuando no se trate de una enfermedad agresiva, agotaremos las líneas de hormonoterapia (HT \pm terapia dirigida) y después continuaremos con tratamientos quimioterápicos.
- El CMTN suele comportarse como una enfermedad agresiva, donde emplearemos esquemas con altas tasas de respuesta.
- En el CM HER2 positivo mantendremos la terapia anti-HER2 siempre y cuando obtengamos beneficio clínico y el estado general del paciente conservado.
- No existe una línea exacta donde debemos detener el tratamiento sistémico; mantendremos el tratamiento siempre que exista beneficio y el paciente lo desee. En general, la resistencia a tres líneas consecutivas indicaría la suspensión de tratamiento activo.

C. MANEJO LOCORREGIONAL DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA Y DEL TUMOR PRIMARIO

Entonces, ¿debemos ofrecer una cirugía del tumor primario a las pacientes con cáncer de mama metastásico y tumor primario intacto?

¿Qué tipo de intervención quirúrgica se debe realizar? ¿Debemos administrar radioterapia posoperatoria?

¿Qué paciente sería candidato a un tratamiento locorregional?

¿Está indicado un tratamiento sistémico tras el tratamiento local para una enfermedad avanzada?

VER RESUMEN

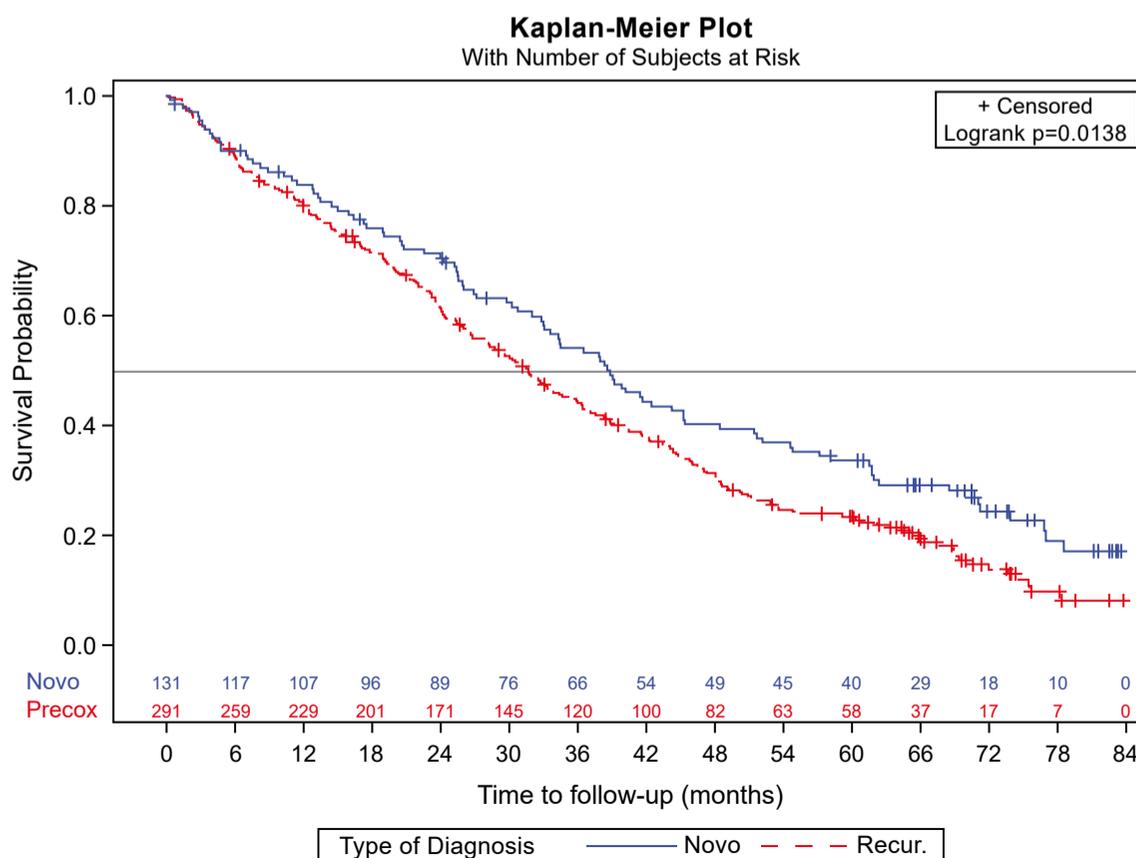
6. Cáncer de mama localmente recurrente y metastásico
c) Manejo locorregional...



CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO DE NOVO

El cáncer de mama metastásico *de novo* (con tumor primario intacto) representa aproximadamente un 5 % de todos los casos de cáncer de mama (451) y un 20 % de todos los casos de cáncer de mama metastásico (452, 453), y tienen mejor pronóstico que las pacientes con cáncer de mama recurrente (453, 454) (Figura 25).

Figura 25. Supervivencia global de las pacientes con CMM Estadio IV *de novo* y de las pacientes con CMM tras recaída de un tumor precoz (recurrente) del estudio CASCADE. Basada en *Servitje S. et al. (454)*.



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Aunque en la mitad de las pacientes con CMM *de novo* el tumor mamario es operable, el abordaje terapéutico habitual suele basarse en el tratamiento sistémico, y de forma histórica, la cirugía mamaria se ha reservado para aliviar síntomas o prevenir complicaciones mamarias como sangrado, ulceración o dolor (“*mastectomía higiénica*”).

Los estudios retrospectivos sugieren que la cirugía del tumor primario intacto aumenta la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico de inicio.

La cirugía del tumor primario es una forma efectiva de mantener el control local durante la vida de la paciente metastásica.

1. Desde 2002, numerosos **estudios retrospectivos** han sugerido que la cirugía del tumor mamario aportaba un beneficio significativo en la supervivencia global (Tabla 81) (455-462).
2. Varios **metaanálisis** de estos estudios confirmaban este beneficio, con una disminución global de un 30-35 % en el riesgo de muerte a favor de las pacientes operadas (463-465).
3. No obstante, el **sesgo de selección** inherente a la metodología de todos estos estudios, en los cuales tendía a intervenir solamente a las pacientes con mejor pronóstico (pacientes más jóvenes, tumores más pequeños, mayor frecuencia de enfermedad RE+ y con menor carga tumoral metastásica) y tratadas de forma más intensiva, impide sacar unas conclusiones claras.

Tabla 81. Estudios que han analizado el papel de la cirugía del tumor primario en pacientes con cáncer de mama metastásico al diagnóstico inicial. Creada por el autor.

Estudio	N	Cirugía N (%)	Población	Periodo	Márgenes libres (%)	Impacto en supervivencia
Khan et al, 2002 (455)	16.023	9,162 (57 %)	EE.UU.	1990-1993	26 % mastectomía parcial 35 mastectomía total	↑ 39 %
Rapiti et al, 2006 (462)	300	127 (42 %)	Suiza	1977-1996	48 %	↑ 40 %
Gnerlich et al, 2007 (456)	9.734	4,578 (47 %)	EE.UU	1988-2003	NR	↑ 37 %
Blanchard et al, 2008 (461)	395	242 (61 %)	Texas (EE.UU)	1973-1991	NR	↑ 30 %
Babiera et al, 2006 (460)	224	82 (37 %)	Texas (EE.UU)	1997-2002	62 %	Tendencia ↑
Fields et al, 2007 (457)	409	187 (46 %)	Washington	1996-2005	49 %	↑ 47 %
Ruiterkamp et al, 2009 (458)	728	288 (40 %)	Holanda	1993-2004	NR	↑ 38 %
Nguyen et al, 2011 (466)	733	378 (52 %)	BC (Canadá)	1996-2005	51 %	↑ 28 %
Lluch et al, 2011 (459)	208	123 (59 %)	Valencia	1982-2005	75.9 %	↑ 48 %

NR: no recogido

En cambio, el estudio **TBCRC 0313** (*Translational Breast Cancer Research Consortium*) es un **registro prospectivo** multicéntrico (EE. UU.) de 127 pacientes para caracterizar a las pacientes con CMM *de novo*. El factor más importante asociado a la SG era la respuesta a la quimioterapia de 1.^a línea. Las pacientes que posteriormente se seleccionaban para tratamiento quirúrgico de la mama, con mayor frecuencia, tenían enfermedad metastásica en un solo órgano. La cirugía no parecía tener un impacto relevante en la supervivencia, independientemente del subtipo tumoral (467).

Los resultados preliminares de los ensayos aleatorizados han proporcionado resultados discordantes, por lo que no existe una evidencia clara de que la cirugía del tumor primario intacto mejore la supervivencia global.

Actualmente, hay en marcha varios estudios aleatorizados que evalúan el papel de la cirugía del tumor primario en pacientes con cáncer de mama metastásico *de novo* (Tabla 82). Conocemos los resultados preliminares de dos de estos estudios.

Tabla 82. Estudios aleatorizados en marcha que evalúan el papel de la cirugía del tumor primario intacto en el CMM estadio IV de inicio. Creada por el autor.

Estudio	Inclusión	N	Población	Estratificación	Tratamiento previo prealeatorización	Objetivo principal	Objetivo secundario
Tata Memorial Hospital, India (468)	2005-2013	350	CMM, tumor primario operable	R.H., mts. óseas vs. viscerales, núm de lesiones metastásicas	6-8 ciclos QT	SG	LR-SLP, SLP a distancia, QoL
Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases (MF07-01) (469-471)	2008-2012	271	CMM, tumor primario operable	Ninguna	Ninguno	SG	SLP, QoL morbilidad asociada al tratamiento locoregional
Dutch Breast Cancer Trialists Group (SUBMIT) (472)	2011-2016	516 (cerrado por bajo reclutamiento)	CMM, tumor primario operable	R.H., HER2, Edad, localización de metastásis, centro	Ninguno	SG a 2 años	SG, QoL, entre otras
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG E2108) (473)	2011-2015	383	CMM, tumor primario intacto, RC/RP/EE al tratamiento sistémico óptimo	R.H., HER2, rmonoterapia, uimioterapia, núm. de órganos metastásicos	Tratamiento óptimo 4-6 meses	SG	Control local, QoL
Japan Clinical Oncology Group (JCOG 1017) (474)	2011-2016	410 (próximo a finalizar)	CMM, tumor primario operable, RC/RP/EE a 3 ciclos de trat. sistémico	R.H., HER2, localización metastásis, institución	Tratamiento óptimo x 3 ciclos	SG	SLP local, SLP a distancia, efectos adversos de la QT, morbilidad
Austrian (POSITIVE trial) (475)	2010-2019	254 (cerrado por bajo reclutamiento)	CMM, tumor primario operable	QT de 1. ^a línea	Sí (tras enmienda)	SG	TTP local, TTP a distancia

CMM: cáncer de mama metastásico; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; R.H: receptores hormonales; QoL: calidad de vida; QT: quimioterapia; SLP: supervivencia libre de progresión; LR-SLP: supervivencia libre de progresión locoregional; SG: supervivencia global; TTP: tiempo hasta la progresión.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

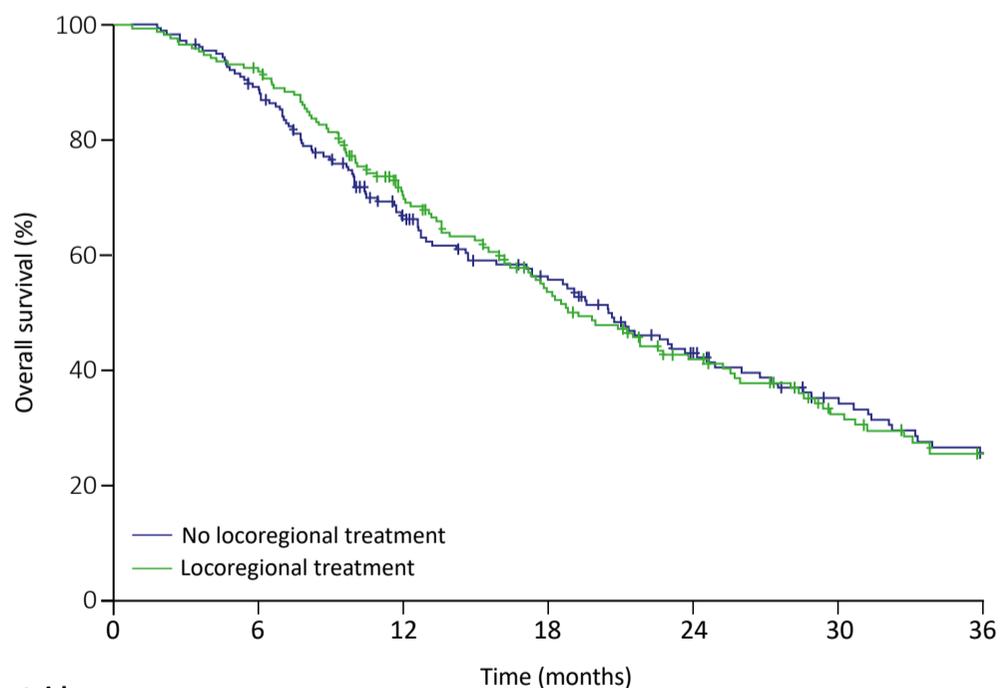
BIB

RES

ANE

1. El [estudio indio](#) se ha publicado recientemente (468):
 - a. De 450 pacientes incluidas con CMM *de novo*, 350 pacientes que respondieron a quimioterapia de 1ª línea con antraciclinas fueron aleatorizadas a cirugía (mastectomía o cirugía conservadora con linfadenectomía axilar) vs. no cirugía.
 - b. Tras un seguimiento de 23 meses **no se ha encontrado ninguna diferencia en SG** (19,2 meses vs. 20,5 meses; HR 1,04, $p=0,79$), al contrario que los estudios retrospectivos anteriormente mencionados (Figura 26). Sin embargo, estas tasas de supervivencia son inferiores a las observadas en otros estudios contemporáneos, lo que pudiera ser debido a que las pacientes de este estudio recibieran un tratamiento sistémico subóptimo (la mayoría no recibieron hormonoterapia o terapia anti-HER2). No sabemos con seguridad si el tratamiento locoregional hubiera mejorado la supervivencia de estas mujeres si se hubiesen administrado tratamientos sistémicos más eficaces.
 - c. Aunque la cirugía mejoraba el control locoregional (mediana no alcanzada vs. 18,2 meses; HR 0,16, IC 95% 0,10-0,26), parecía haber un tiempo hasta la progresión a distancia más corto tras la cirugía (11,3 vs. 19,8 meses; HR 1,42)
 - d. Por otro lado, solo un 10 % de las pacientes asignadas al brazo de no cirugía precisaron más adelante una cirugía paliativa del tumor primario (468).

Figura 26 . Supervivencia global de las pacientes con CMM Estadio IV de inicio asignadas, tras 6-8 ciclos de terapia sistémica, a tratamiento locoregional (LRRx) o no (No LRRx) en el estudio indio del Tata Memorial Hospital. Basada en Badwe R. et al. (468).



	Number at risk						
	0	6	12	18	24	30	36
No locoregional treatment	177	148	101	75	50	36	24
Locoregional treatment	173	152	105	73	49	32	21

Mediana de SG: 19,2 vs. 20,5 meses

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

2. En el [estudio turco](#) (MF07-01), 274 pacientes con CMM de inicio fueron aleatorizadas a tratamiento sistémico inicial (n=136) o a tratamiento local inicial (n=138).
 - a. Aunque inicialmente no se observaron diferencias significativas en el objetivo principal del estudio, la supervivencia a 3 años (60%; IC 95% 51–68% vs 51%; IC 95% 42–59%; p = 0,10) entre el grupo tratado con cirugía y el que recibía tratamiento sistémico). Tras un seguimiento más largo sí se observó un aumento en la supervivencia a 5 años a favor del grupo tratado con cirugía (42 % vs. 24 %; HR 0,66, IC 95% 0,49–0,88, p = 0,005). Esto se tradujo en una mediana de supervivencia casi 10 meses más larga para el grupo de cirugía (46 meses vs. 37 meses; HR 0,66, IC 95% 0,49-0,88; p = 0,005) (476, 477) (Figura 27).
 - b. En un análisis de subgrupos no planificado, las pacientes <55 años, aquellas con tumores RH+ y HER2-negativo y aquellas con metástasis óseas solitarias parecen ser las que más se benefician del tratamiento local.
 - c. Sin embargo, la ausencia de estratificación en este estudio ha producido significativos desequilibrios en las características de las pacientes entre ambos grupos (Tabla 83), lo que dificulta la interpretación de estos datos.

Figura 27. Supervivencia global de las pacientes con CMM de estadio IV de inicio asignadas de forma aleatoria a tratamiento inicial con cirugía de la mama (± axilar) o tratamiento sistémico (ST) en el estudio turco (protocolo MF07-01). *Adaptada de Soran et al. (471).*

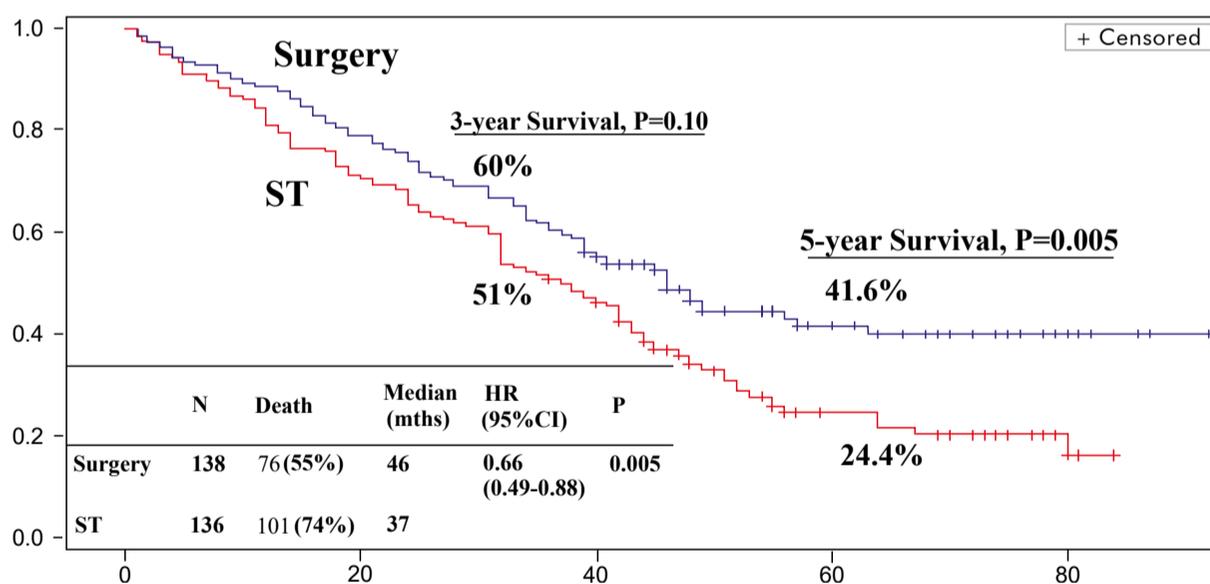


Tabla 83. La ausencia de factores de estratificación en el estudio turco MF07-01 da lugar a desequilibrios en algunas características claves de las pacientes. *Adaptada de Soran et al. (471).*

	CIRUGÍA	TRATAMIENTO SISTÉMICO
Estadio T4	17,4 %	27,2 %
Triple negativo	7,3 %	17,4 %
Metástasis viscerales	25 %	32 %
Solo Metástasis óseas	51 %	40 %
Metástasis ósea única	34 %	24 %

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

3. En el ensayo multicéntrico ECOG-ACRIN 2108 (E2108), 256 pacientes con cáncer de mama en estadio IV de novo que habían recibido tratamiento sistémico durante 4-8 meses sin progresión se asignaron al azar a continuar el tratamiento sistémico solo o a tratamiento local (cirugía, con o sin radioterapia adyuvante), con posterior reanudación del tratamiento sistémico.
 - a. Con una mediana de seguimiento de 59 meses, la mediana de SG fue de 54 meses, sin diferencias en las tasas de SG a tres años (68 por ciento en ambos grupos; HR 1,09; IC 90% 0,80-1,49).
 - b. La tasa de progresión locorregional a tres años fue mayor entre los pacientes que recibieron solo terapia sistémica (26 frente al 10 por ciento; HR 0,37, IC del 95%: 0,19 a 0,73), pero, a pesar de esto, estas pacientes experimentaron resultados de calidad de vida similares o mejores en varios momentos en comparación con las que recibieron terapia local. (478)
4. El estudio fase III austriaco aleatorizó a 90 pacientes con cáncer de mama en estadio IV a la extirpación quirúrgica del tumor primario con linfadenectomía axilar seguida de tratamiento sistémico vs. tratamiento sistémico solo.
 - a. El ensayo se diseñó para inscribir a 254 pacientes pero se cerró prematuramente debido a un lento reclutamiento.
 - b. Con una mediana de seguimiento de 37,5 meses, la mediana de supervivencia fue de 35 meses en la cohorte tratada con cirugía en comparación con 55 meses sin cirugía. Estos datos de SG no fueron estadísticamente significativos (HR 0,69; IC 95%: 0,36 a 1,33).
 - c. La cirugía tampoco confirió beneficio en el tiempo hasta las metástasis a distancia, tiempo hasta las metástasis locorregionales ni en la mejora de la calidad de vida. (479).
5. Un metanálisis de estos 4 ensayos clínicos aleatorizados que comprende 970 pacientes, concluye que el tratamiento locorregional del tumor primario no aporta ningún beneficio de SG a las pacientes que presentan cáncer de mama en estadio IV de novo, a pesar de que sí existe un mejor control locorregional.
 - a. A diferencia de los metanálisis anteriores, en este metanálisis solo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados para evitar el sesgo de selección presente en los estudios retrospectivos.
 - b. En el análisis de subgrupos, la cirugía no se asoció con una mejoría de la SG en ningún subtipo tumoral ni en la enfermedad sólo-ósea vs. visceral. (480)
6. El ensayo clínico fase III japonés PRIM-BC (JCOG-1017), con un diseño similar al ensayo E2108, ha completado el reclutamiento de sus 410 pacientes, y sus resultados se esperan como muy tarde en 2024 (474).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



Entonces, ¿debemos ofrecer una cirugía del tumor primario a las pacientes con cáncer de mama metastásico y tumor primario intacto?

1. El abordaje terapéutico principal de las mujeres con CMM y tumor primario intacto es el **tratamiento sistémico** guiado por el subtipo biológico. Las pacientes que no responden al tratamiento sistémico inicial tienen mal pronóstico, independientemente de que se intervenga o no el tumor primario.
2. Actualmente no existe una evidencia sólida para recomendar de forma sistemática un tratamiento locorregional del tumor primario a todas las pacientes. Por ello, como norma general, para las pacientes asintomáticas a nivel locorregional, el tratamiento locorregional con cirugía y / o radioterapia no es el tratamiento estándar.
3. Se podría **considerar la cirugía tras el tratamiento sistémico inicial** para aquellas mujeres que requieran una **paliación de síntomas** o para **prevenir complicaciones inminentes** (tales como ulceración, sangrado, infección y dolor o enfermedad ganglionar regional causante de dolor, debilidad motora del miembro superior y/o déficits sensoriales por invasión del plexo braquial o linfedema), aunque estas situaciones son poco frecuentes.
4. Podría considerarse también **en casos seleccionados con enfermedad oligometastásica no agresiva** (por ejemplo, con enfermedad ósea limitada) y **bien controlada tras un tratamiento sistémico inicial**, aunque aún no existe una clara evidencia de beneficio en la supervivencia.
5. Por otro lado, aquellas pacientes cuyo tumor primario no responda bien al tratamiento sistémico, pero haya producido una importante respuesta a nivel de las metástasis a distancia, podrían beneficiarse de la cirugía local no solo en términos de control local óptimo sino también al reducir la carga de enfermedad tumoral residual resistente al tratamiento, aunque sin evidencia de beneficio en SG.



¿Qué tipo de intervención quirúrgica se debe realizar? ¿Debemos administrar radioterapia posoperatoria?

1. Cuando se decide realizar un abordaje quirúrgico, tanto la **mastectomía** como la **cuadrantectomía** son procedimientos apropiados, siempre y cuando pueda obtenerse una resección completa con márgenes libres (R0).
2. Los datos sobre la cirugía axilar son muy escasos y no se ha podido demostrar un beneficio de la linfadenectomía axilar (455, 462), aunque si se lleva a cabo la cirugía, podría ser razonable realizar la **linfadenectomía axilar** en casos con afectación axilar voluminosa.
3. El beneficio de la **radioterapia posoperatoria** es aún más incierto y en general no está recomendada, aunque podría valorarse su uso en alguna situación seleccionada.
4. Algunos autores sugieren también que la **radioterapia locorregional exclusiva** (sin cirugía) puede ser una alternativa aceptable a la cirugía con una menor morbilidad, aunque los datos en este sentido son muy escasos (481, 482).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

MANEJO LOCORREGIONAL DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Los tumores con baja carga tumoral metastásica pueden reducir el índice de complicaciones locales y prolongar la supervivencia con tratamientos locorregionales multidisciplinares agresivos (483, 484).

Sin embargo, los tratamientos locorregionales no han sido comparados mediante ensayos aleatorizados frente a terapias sistémicas o tratamientos de soporte. Además, los estudios muestran sesgos, derivados de la selección de pacientes para cirugía u otros abordajes locales, porque dichos factores de selección son, a su vez, factores pronósticos (p. ej. KPS, comorbilidades...) (457).

La toma de decisión de un tratamiento local (en ausencia de una urgencia local, como hemorragia, fractura...) debe ser individualizada y discutida con la paciente definiendo el nivel de evidencia, así como los beneficios y riesgos de demorar un tratamiento sistémico.



¿Qué paciente sería candidato a un tratamiento locorregional?

Factores pronósticos (483-487)

Aquellos que reúnan factores pronósticos favorables:

1. **ECOG, edad, comorbilidades:** son los principales factores que determinan la selección de pacientes, dada la alta tendencia a la morbilidad y mortalidad posoperatorias.
2. **Enfermedad oligometastásica y limitada a un único órgano:** son las que más se benefician de los tratamientos locales según los análisis multivariados.
3. **Intervalo libre de enfermedad (ILE):** a mayor intervalo, mejores resultados en supervivencia, sin poder definirse un punto de corte óptimo para los tratamientos locales.
4. **Resección completa:** los márgenes afectos se asocian a peor pronóstico en la mayoría de los estudios.

Tratamiento local de sitios específicos

La indicación más evidente de resección de nuevas metástasis aisladas es la intención diagnóstica. Esto es especialmente importante en localizaciones únicas pulmonares, hepáticas o peritoneales. La exéresis de la lesión nos confirmará la presencia/ausencia de un segundo primario, una metástasis derivada de la neoplasia de mama o una lesión benigna (5-8 % de los casos) (488).

Los tratamientos locales radicales han demostrado, en algunos estudios pequeños, una mejoría en el pronóstico (SG/ILP), sin quedar claro si el responsable es la selección de pacientes.

Salvo las lesiones cerebrales y de médula espinal, no hay ensayos clínicos prospectivos aleatorizados.

Metástasis hepáticas aisladas

Aparecen entre el 5-12 % de los casos de forma aislada (489).

Requiere evaluación previa de:

1. El estado funcional,
2. La reserva hepática,
3. La afectación lobar y
4. La proximidad a la porta,

porque contraindican la cirugía, al tiempo que se selecciona una población de mejor pronóstico.

La exploración laparoscópica inicial rechaza al 50 % de las candidatas por afectación hepática difusa o peritoneal añadida (490).

Un metaanálisis publicado en 2011 (491), que revisa 19 trabajos y 553 pacientes, concluye:

1. Un intervalo hasta aparición de metástasis hepáticas = 40 meses (rango, 23-77).
2. La tasa de mortalidad entre 0-6 % y
3. La tasa de complicación del 21 % (rango, de 0-44 %).
4. La mediana de SG fue de 40 meses (rango, 15-74) y
5. La SG a los cinco años fue del 40 % (rango, 21-80 %)

Los factores pronósticos asociados con una pobre SG incluyen:

1. Márgenes quirúrgicos afectados y
2. RH negativos.

Alternativas a la cirugía

1. Ablación por radiofrecuencia (492),

Radioterapia estereotáctica: En un estudio prospectivo sobre el uso de radioterapia estereotáctica de cuerpo (SBRT) para tratar oligometástasis en 121 pacientes (39 con cáncer de mama), mostró que se alcanzó control local en el 87% de los pacientes con cáncer de mama, y la supervivencia general fue del 47% a los 6 años (493).

Por otro lado el ensayo COMET, en pacientes con tumores primarios controlados (incluyendo cáncer de mama) y de uno a cinco oligometástasis, presentaron una mejora de 13 meses en la supervivencia general y duplicó la supervivencia libre de progresión con SBRT versus la atención estándar, aunque con mayor riesgo de toxicidad y un riesgo del 4,5% de muerte relacionada con el tratamiento (494, 495).

2. Radioterapia interna selectiva (SIRT o RT dirigida con microesferas de Ytrio 90),

3. Ablación por etanolización o por crioablación,
4. Quimioembolización transarterial (resp. parciales 30 %, alguna duradera) (496) y
5. Terapias intersticiales con láser.

La mayoría de las series presentan predominancia de metástasis de carcinoma de colon, pero con algún caso de carcinoma mamario.

Ninguna de las series ha sido comparada con tratamientos sistémicos.

Metástasis pulmonar aislada

Recaída que se produce aproximadamente en un 10-20 % de los casos en forma de nódulos solitarios pulmonares (485).

Las series muestran una SG a los cinco años que oscila entre el 38 y el 58 %, con una mediana de SG de 3,5 a los 4,2 años.

La resección pulmonar puede ser diagnóstica, así como terapéutica, en pacientes con cáncer de mama, ya que un número significativo de los nódulos pulmonares solitarios no son metástasis de cáncer de mama.

Las lesiones metastásicas representan >10 % de los nódulos solitarios (con mayor frecuencia son melanomas, sarcomas y carcinomas de colon, mama, riñón y testículo). Cuando se estudia un nódulo pulmonar solitario en una paciente con un cáncer extratorácico conocido, la posibilidad de que sea una metástasis es de alrededor de un 25 %.

Los principales factores pronósticos (497) son:

1. Lesiones solitarias.
2. ILE >36m.
3. Tamaño de la lesión <2cm.

Alternativas a la resección quirúrgica:

Radioterapia estereotáctica: (498)

1. Alcanza índices de control local del 67-92 % en metástasis limitadas (similar al control por cirugía, en estudios con múltiples tumores primarios, incluidos de mama).
2. Permite retratamientos en caso de recidiva.
3. SG a los seis años del 47 %. Presenta un nivel de evidencia grado 2C, siendo preferible en pacientes no candidatas a cirugía por comorbilidad.

Ablación por radiofrecuencia: (499)

1. Casos aislados comunicados

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Metástasis óseas aisladas

Tan solo el 7-8 % de la enfermedad ósea metastásica es de foco único (series hasta el 21 %) (500).

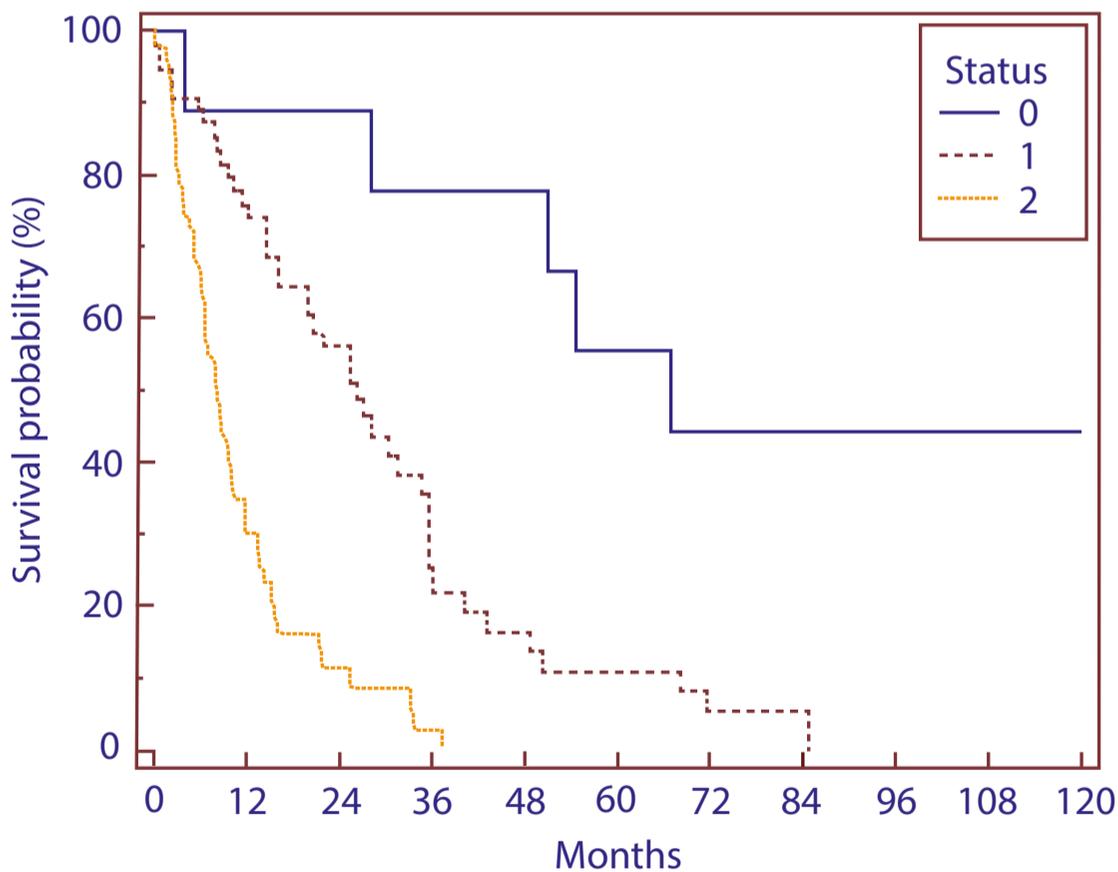
Si la recaída ósea es, en general, una localización de pronóstico más favorable en cáncer de mama, las recaídas solitarias óseas aún lo son más, con expectativas de supervivencia de hasta 65 meses según un estudio de manejo quirúrgico (501).

La eficacia de los tratamientos locales curativos es limitada salvo para pacientes muy seleccionados y característicamente (500, 501):

1. La afectación esternal o
2. Lesiones vertebrales únicas

en los que puedan plantearse acciones radicales mediante esternocostotomías, vertebrectomía o prótesis articulares completas.

Figura 28. Supervivencia según localización de las metástasis (ósea única, ósea múltiple y visceral). Adaptado de Wegener B. et al. (501).



Supervivencia y localización de metástasis: 0= metástasis ósea solitaria, 1= múltiples metástasis óseas, 2= metástasis viscerales

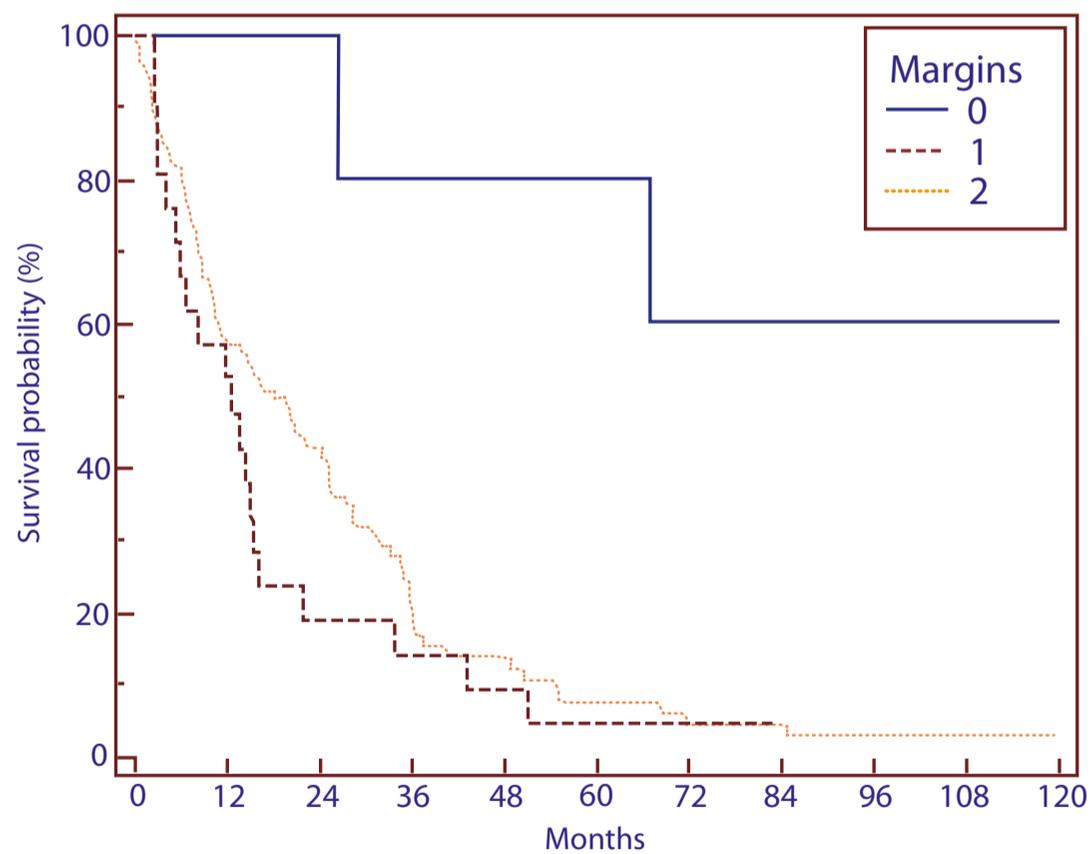
Las lesiones esternales únicas

1. Representan aproximadamente un 34 % de las recaídas óseas únicas (502).
2. Permanecen largo tiempo solitarias:
 1. por su característico drenaje venoso
 2. porque, a menudo, no es una afectación ósea en sí sino una extensión local desde una recaída de cadena mamaria interna.
3. Una actuación radical mediante esternocostotomías completas mejora la supervivencia.

Los factores pronósticos asociados a supervivencia son (501-503):

1. La presencia de fractura o no.
2. La resección R0 frente a la R1 o R2.

Figura 29. Supervivencia según nivel de resección R0, R1 y R2. Basada en Wegener B. et al. (501).



Survival and R-status 0 = R0, 1 = R1, 2 = R2.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

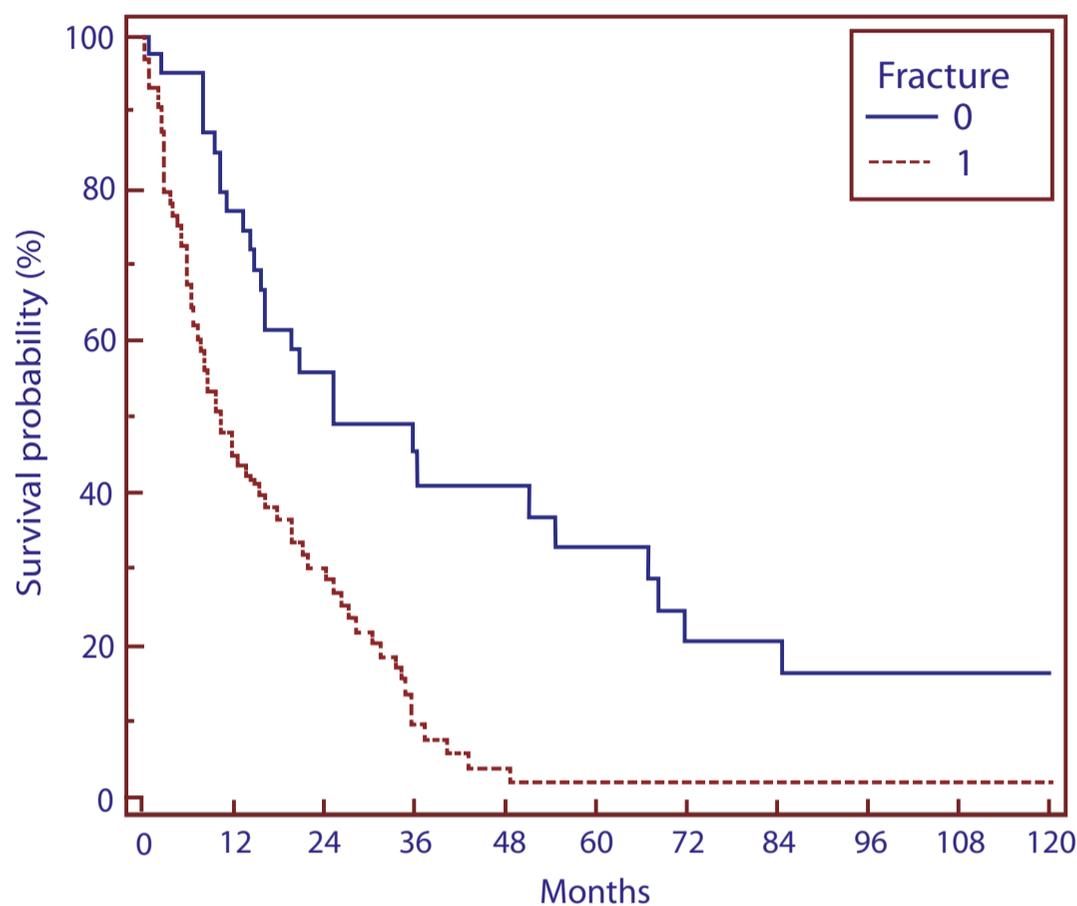
09

BIB

RES

ANE

Figura 30. Supervivencia según presencia de fractura. Basada en Wegener B. et al. (501).



Survival and fracture. 1= fracture, 0 = no fracture.

Alternativas locales al tratamiento quirúrgico

1. Radioterapia conformada
2. Ablaciones por radiofrecuencia (tan solo aislados casos descritos)

Masas anexiales por carcinoma de mama

Suelen proceder de:

1. Tumores luminales con expresión de RRHH y
2. Tras ILE prolongado.

La valoración de las masas ováricas tiene como fin principal discriminar el origen ovárico.



¿Está indicado un tratamiento sistémico tras el tratamiento local para enfermedad avanzada?

Quimioterapia:

Escasos estudios apoyan el uso de la quimioterapia tras una intervención radical en enfermedad avanzada y una situación sin evidencia de enfermedad NED. En el simposio de San Antonio de 2012 se presentó el ensayo CALOR (504).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

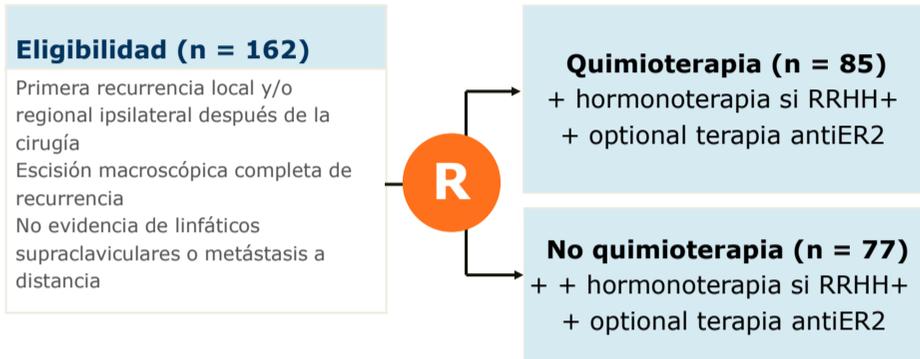
BIB

RES

ANE

Figura 31. DISEÑO ensayo CALOR. Adaptada de Aebi S. et al. (504).

Diseño Ens^o Fase III CALOR



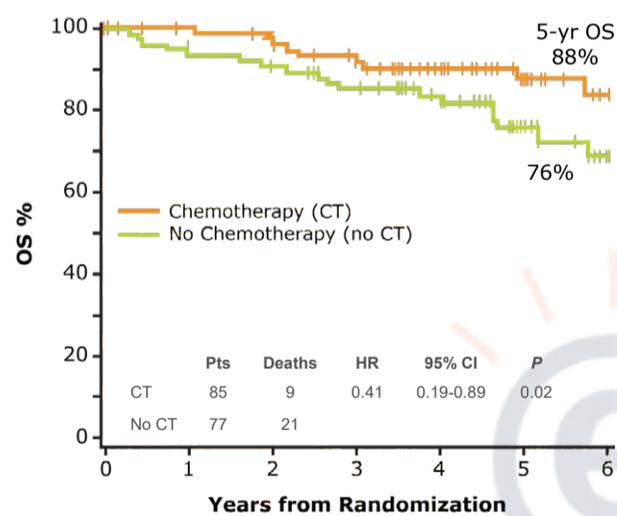
- Los pacientes con recurrencia local/regional aislada resecada fueron estratificados de acuerdo a la QT, RRHH del tumor recurrente y la localización de la recurrencia antes de la aleatorización.
- Quimioterapia elegida por los investigadores: ≥ 2 drogas, 3-6 meses de terapia
- La radioterapia fue obligatoria para los pacientes con márgenes microscópicamente afectados

Aebi S et al. Proc SABCS 2012;Abstract S3-2.

Quimioterapia mejora frente a no quimioterapia:

Figura 32. Supervivencia libre de enfermedad ensayo CALOR. Adaptada de Aebi S. et al. (504).

SG: Población total



Aebi S et al. Proc SABCS 2012;Abstract S3-2.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

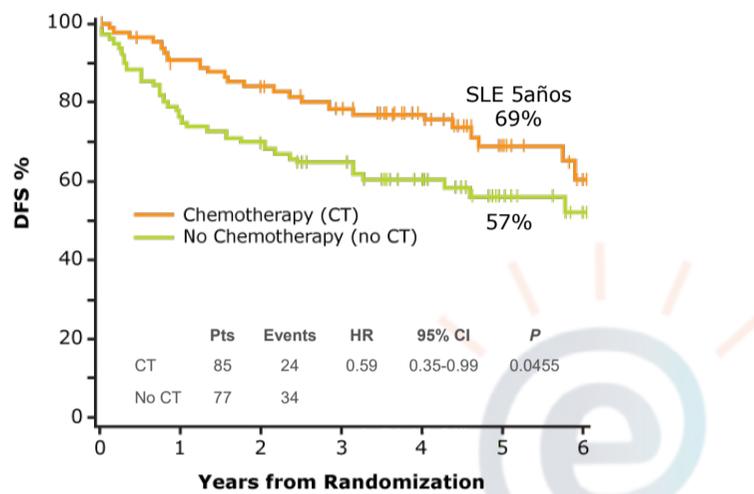
BIB

RES

ANE

Figura 33. Supervivencia global ensayo CALOR. Adaptada de Aebi S. et al. (504).

SLE: Población total



Aebi S et al. Proc SABCS 2012; Abstract S3-2.

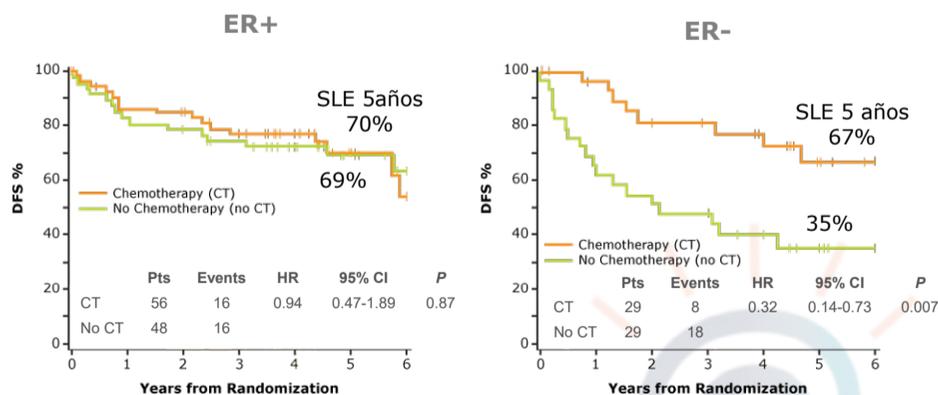
SLE a cinco años, 69 % vs. 57 %; HR 0,59, IC 95% 0,35-0,99)

SG a cinco años (88 % vs. 76 %; HR 0,41, IC 95% 0,19-0,89),

Beneficio de quimioterapia si ER-:

Figura 34. Supervivencia libre de enfermedad según RRHH ensayo CALOR. Adaptada de Aebi S. et al. (504).

SLE según status RRHH



Aebi S et al. Proc SABCS 2012; Abstract S3-2.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

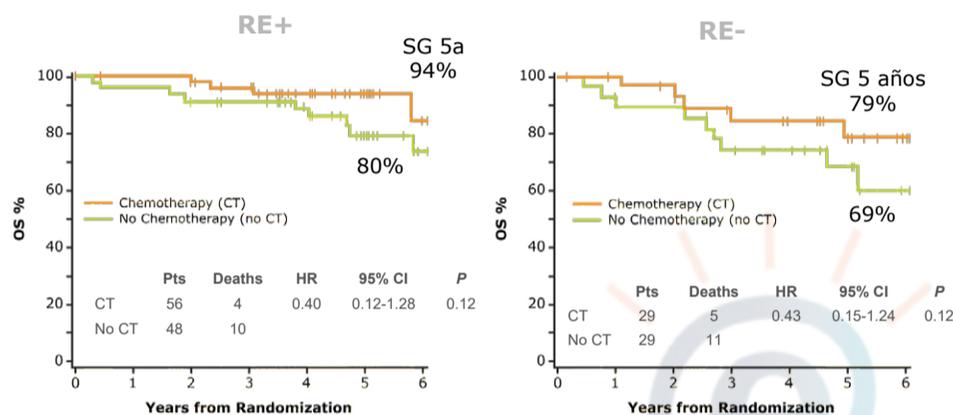
BIB

RES

ANE

Figura 35. Supervivencia global según RRHH ensayo CALOR. Adaptada de Aebi S. et al. (504).

SG según status RRHH



Aebi S et al. Proc SABCS 2012; Abstract S3-2.

1. SLE a 5 años 67 % vs. 35 % (HR 0,32, IC 95% 0,14-0,73);
2. SG a 5 años 79 % vs. 69 % (HR 0,43, IC 95% 0,15-1,24)

Beneficio quimioterapia si ER+

1. SLE a cinco años 70 % vs. 69 % (HR 0,94, IC 95% 0,47-1,89);
2. SG a cinco años 94 % vs. 80 % (HR 0,40, IC 95% 0,12-1,28).

Datos actualizados en ASCO 2017 con seguimiento de 8.8 años, muestran los siguientes resultados:

ER+

- SLE a ocho años 59 % vs. 50 % (HR 1,07, IC 95% 0,57-2,00);
- SG a ocho años 76 % vs. 66 % (HR 0,70, IC 95% 0,32-1,55).

ER-

- SLE a ocho años 70 % vs. 34 % (HR 0,29, IC 95% 0,13-0,66);
- SG a ocho años 73 % vs. 53 % (HR 0,48, IC 95% 0,19-1,20)

El análisis final de CALOR confirma que la QT beneficia a las pacientes con RH negativos. Los resultados de los ensayos CALOR a largo plazo no avalan el uso de QT para recaídas con RH positivo.

Sin embargo, el estudio, por su escaso número de pacientes, estaba limitado para responder a sus objetivos, pero sugiere que en la enfermedad ER-, el tratamiento con quimioterapia es recomendable por el beneficio mostrado.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Así mismo, en las pacientes ER+, podría plantearse mantenimiento con terapia endocrina y para la enfermedad HER2+, terapia antiHER2.

El estudio CALOR admitía radioterapia tras fin de la quimioterapia “adjuvante” (505, 506)

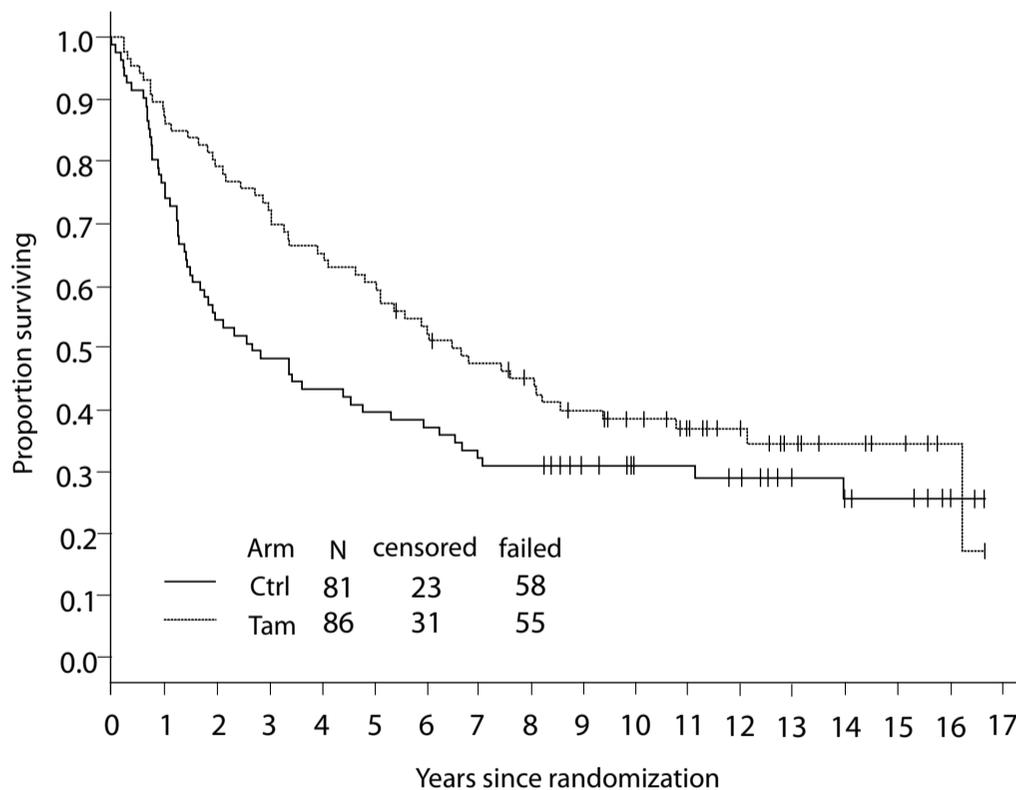
Es recomendable el tratamiento de quimioterapia sistémico “adjuvante” tras una intervención local, principalmente si se trata de una enfermedad RH-.

Hormonoterapia:

Aunque no disponemos de datos rotundos sobre el beneficio del tratamiento con hormonoterapia, independientemente de haber recibido tratamiento sistémico con quimioterapia, por analogía, se admite que las pacientes ER+ reciban tratamiento hormonoterápico “adjuvante”, sobre la base de los beneficios que la terapia endocrina aporta en el escenario adjuvante.

Existe un estudio aleatorizado (SAKK2382)(507) que evaluó el beneficio de hormonoterapia (tamoxifeno) frente a observación tras exéresis + radioterapia en CM de buen pronóstico (ER+, ILP >12 m y enfermedad oligometastásica <3 cm, < 3 lesiones). Incluía también recaídas locales.

Figura 36. Supervivencia libre de enfermedad SAKK2382. Basada en Waeber M. et al. (507).



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

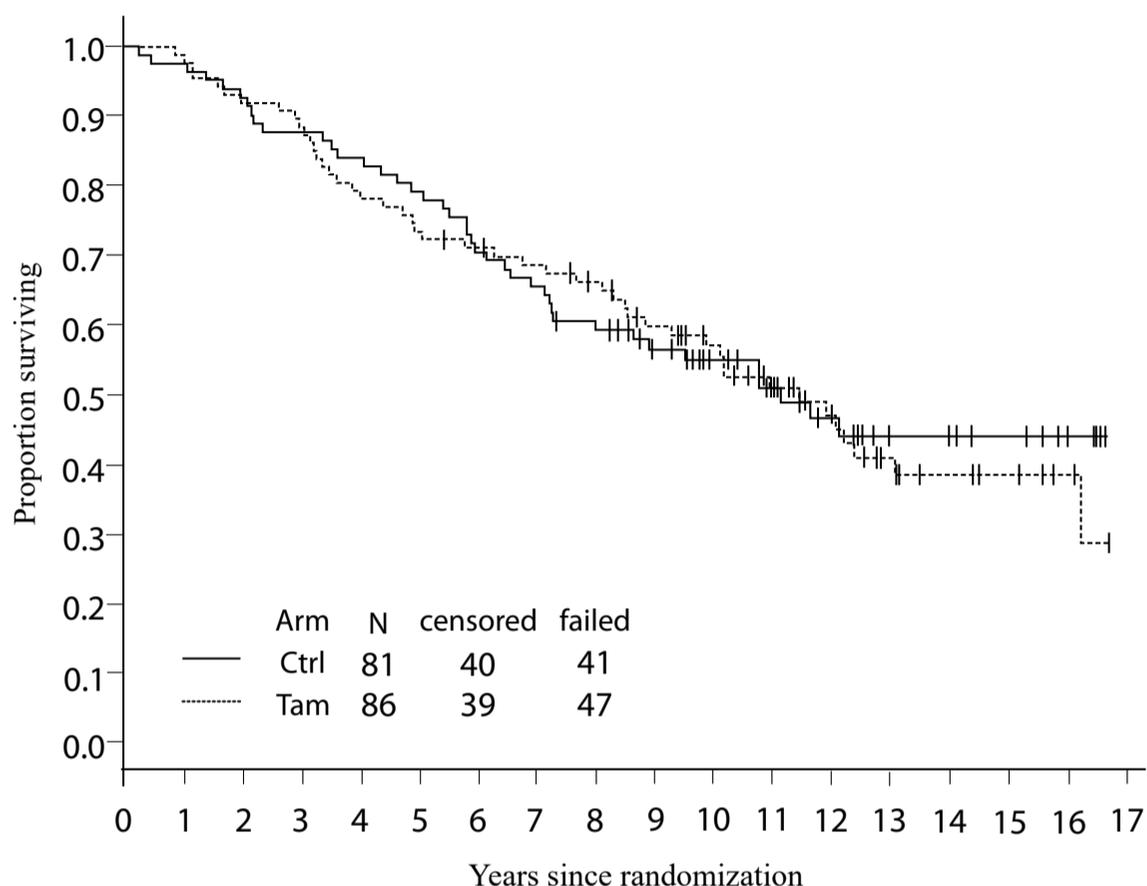
09

BIB

RES

ANE

Figura 37. Supervivencia global SAKK2382. Basada en Waeber M. et al. (507).



Tras seguimiento de 11 años:

1. SLE tamoxifeno vs. no tamoxifeno → 6,5 vs. 2,7 años, $p = 0,053$
2. SLE a cinco años tamoxifeno vs. no tamoxifeno → 61 % vs. 40 %, $p = 0,006$
3. No mejoría en SG (11,5 vs. 11,2 años, $p = 0,79$); sin embargo en premenopáusicas SG a cinco años 90 % vs. 67 % ($p = 0,175$), aunque la representación de premenopáusicas fue significativamente menor

Del mismo modo y por analogía, y a pesar de no existir evidencia clínica alguna, podría ser razonable un tratamiento sistémico previo a un tratamiento locorregional, en ciertos casos muy seleccionados que no existan criterios de reseccabilidad de una lesión por la extensión local.

CONCLUSIONES

1. Los tumores con baja carga tumoral metastásica pueden beneficiarse de tratamientos locales.
2. No disponemos de ensayos aleatorizados frente a terapias sistémicas solas.
3. La toma de decisión de un tratamiento local debe ser individualizada y discutida con la paciente.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

4. Indicado si los factores pronósticos son favorables:

1. ECOG, edad, comorbilidades.
2. Enfermedad oligometastásica y de órgano único.
3. ILE largo.
4. Resección completa.

Se aconseja tratamiento de quimioterapia sistémico “adyuvante” tras acción local, hormonoterapia (si RH-) y anti-HER2 (si HER2+), así como radioterapia, principalmente si la paciente es premenopáusica.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 7. SITUACIONES ESPECIALES

A. CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN

¿Cuál es su incidencia y factores de riesgo?

¿Cuál es su tratamiento?

¿Cuál es su incidencia y factores de riesgo?

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de mama masculino es raro, suponiendo menos del 1 % de todos los carcinomas de mama (508). La edad media al diagnóstico es entre 60 y 70 años, aunque puede aparecer a cualquier edad.

Son factores de riesgo de cáncer de mama en el varón:

- La exposición a la radiación.
- La administración de estrógenos y enfermedades asociadas a hiperestrogenismo, como la cirrosis o el síndrome de Klinefelter.
- Las familias portadoras de mutaciones de BRCA2 en el cromosoma 13q tienen un mayor riesgo de cáncer de mama en el varón.

En el caso del varón, la aparición de una tumoración mamaria suele ser el motivo de la consulta. Las exploraciones complementarias son las habituales para el diagnóstico del **cáncer de mama** (historia clínica, exploración física, ecografía, mamografía, biopsia para determinación de RH y HER2).

La supervivencia de los hombres con cáncer de mama es similar a la de las mujeres con tumores del mismo estadio y características, aunque el cáncer de mama en el varón suele presentarse en estadios más avanzados, lo que puede empeorar su pronóstico.

VER RESUMEN

7. Situaciones especiales
a) Cáncer de mama en el varón



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

7

Histopatología

Aproximadamente un 80-90 % de los cánceres de mama en los hombres tienen receptores de estrógenos positivos y el 65-92 % de receptores de progesterona positivos (509, 510).

En definitiva, aunque en el enfoque diagnóstico y terapéutico del cáncer de mama del varón se extrapolan muchos resultados del cáncer de mama en la mujer, algunos grupos han hecho un gran esfuerzo en el registro retrospectivo de los casos en el varón. Es el caso de los datos descritos por Cardoso y colaboradores del estudio EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABG, en el que se evaluaron los factores anatomopatológicos pronósticos; se realizó una revisión anatomopatológica central de 1.203 casos, de los 1.483 pacientes con cáncer de mama en el varón tratados entre 1990 y 2010 en 93 centros de nueve países. De los 1822 pacientes incluidos, se analizaron 1483, el 63.5% habían sido diagnosticados entre el 2001 y el 2020. La mediana de edad fue de 68.4 años. Un 5.1% presentaban enfermedad metastásica, Entre los pacientes sin afectación metastásica, el 56.2% no tenían afectación ganglionar, y el 48% tenían tumores T1. En un 4% se realizó cirugía conservadora, en un 18% se realizó biopsia del ganglio centinela. Un 29.8% realizó quimioterapia adyuvante, y un 76.8% tratamiento hormonal, principalmente tamoxifeno (88.4%). La revisión anatomopatológica central confirmó que en un 84.8% se trataba de carcinomas ductales infiltrantes, en un 51.5% de grado 2, con positividad para receptores de estrógenos en un 99.3%, de progesterona en un 81.9%, y de andrógenos en un 96.9%. Utilizando parámetros inmunohistoquímicos, un 41.9% podían ser clasificados como luminal A, un 48.6% como luminal B HER2 negativo, un 8.7% presentaban positividad para HER2, y solo un 0.3% se clasificaron como triple negativos. La expresión de receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos se asoció significativamente a mejor supervivencia global y supervivencia libre de recidiva. Sin embargo, no se encontró asociación entre supervivencia global o supervivencia libre de recidiva y estado de HER2, Ki 67 o subtipos determinados por inmunohistoquímica. Se apreció un incremento significativo de supervivencia a lo largo del tiempo (511).

En otra revisión de 97 pacientes, el cáncer de mama en el varón se asoció a mayor positividad de RH y a menor sobreexpresión de HER2 que el cáncer de mama en la mujer; presentando proporciones similares a las de la mencionada serie de Cardoso. En esta serie, sin embargo, el grado histológico 3 y el ki-67 > 20 % se asociaron a una peor supervivencia (512).

¿Cuál es su tratamiento?

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico del cáncer de mama en el varón no difiere del tratamiento general del cáncer de mama.

Cirugía

- **Mamaria:** La cirugía más común en los hombres es la mastectomía radical modificada. No es habitual que se realice una cirugía conservadora, debido al pequeño tamaño de las mamas de los hombres.
- **Axilar:** Al margen del vaciamiento ganglionar axilar, en caso de ausencia clínica y ecográfica de adenopatías axilares, la práctica de la biopsia del ganglio centinela es posible. Aunque existe menor evidencia, diferentes experiencias publicadas respaldan el uso de la biopsia del ganglio centinela en las mismas indicaciones que en la mujer (513, 514).

Radioterapia

Las indicaciones para radioterapia no son diferentes entre hombres y mujeres; los resultados se extrapolan de los resultados de los grandes estudios con mujeres. Existen pequeños estudios retrospectivos que han demostrado que la radioterapia posoperatoria en hombres también disminuye el porcentaje de recurrencia locorregional a los cinco años (515, 516).

Las indicaciones del manejo posoperatorio con radioterapia dependerán de factores como: tamaño tumoral, extensión a la piel, areola, músculo pectoral mayor, número de ganglios afectados y márgenes quirúrgicos positivos. Como ocurre en la mujer, la dosis estándar de radioterapia es de 50 Gy en 25 fracciones; los campos de radioterapia son similares a los que se aplican a la mujer.

Hormonoterapia

Indicada en caso de cáncer de mama con RH positivos.

El tamoxifeno es el tratamiento del que se dispone más evidencia, tanto en estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico como en estudios en adyuvancia (517-520). En las tablas siguientes podemos ver algunos estudios en adyuvancia.

Tabla 84. Resultados del estudio de Ribeiro et al en adyuvancia. (517)

	N	Duración	Resultado
Ribeiro et al (517)	39	1-2 años	SLE 5a: 56 % (37-75 %)

SLE 5a: supervivencia libre de enfermedad a los cinco años

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 85. Resultados del estudio de Zhou et al en adyuvancia (518)

	N	Duración	Resultado
Zhou et al (518)	32	5 años	SG 10a: 100 % para estadio I 74,2 % para estadio II 57,2 % para estadio III 50 % para estadio IV

SG 10a: supervivencia global a los 10 años

Tabla 86. Resultados del estudio de Fogh et al en adyuvancia (519)

	N	Duración	Resultado
Fogh et al (519)	42	5 años	21 recibieron TAM SG 10a: 100 % con TAM+ RT vs. 65 % TAM

SG 10a: supervivencia global a los 10 años; TAM: tamoxifeno; RT: radioterapia.

Tabla 87. Resultados del estudio de Xu et en adyuvancia (520)

	N	Duración	Resultado
Xu et al (520)	20	5 años	SG 10a: 79,6 % en el grupo adherente
	99	> 5 años	SG 10a: 50,4 % en el grupo de baja adherencia

SG 10a: supervivencia global a los 10 años

Otra alternativa son los inhibidores de la aromatasas. Algunos estudios han demostrado que los inhibidores de la aromatasas reducen los niveles de estrógenos en el varón (521). Su evidencia proviene de la descripción de algunos casos (522). El papel de estos fármacos, con o sin análogos de LHRH concurrentes, no está bien definido.

En definitiva, en el contexto adyuvante, en tumores hormonosensibles las indicaciones de la hormonoterapia (indicación, tiempo de tratamiento) procederán por analogía de los estudios de cáncer de mama en la mujer. El tamoxifeno durante cinco años será el tratamiento de elección.

En el caso de cáncer de mama metastásico, el tamoxifeno es el fármaco más extensamente utilizado en primera línea. En segunda línea de tratamiento, los análogos de LHRH, estrógenos y progestágenos pueden ser una opción. También existen casos descritos con fulvestrant (523). El papel de los inhibidores de la aromatasas, con o sin análogos de LHRH, es incierto.

Son efectos secundarios frecuentes de la hormonoterapia en el varón:

- Pérdida del deseo sexual
- Problemas de erección
- Aumento de peso
- Sofocaciones
- Cambios en el estado de ánimo

Quimioterapia y terapias biológicas

En general, los criterios y los fármacos para utilizar quimioterapia y tratamientos biológicos en el tratamiento del cáncer de mama del varón son los mismos que para el cáncer de mama en general, aunque existe poca evidencia al respecto, por la baja prevalencia de la enfermedad en varones.

Recientemente ASCO ha publicado una guía de consenso sobre el manejo del cáncer de mama en el varón, cuyas principales recomendaciones son (524):

- La mayoría de las características de manejo del cáncer de mama en el varón son similares a las usadas en la mujer.
- Los varones con cáncer de mama hormonosensible candidatos a tratamiento adyuvante deben recibir tamoxifeno con una duración inicial de 5 años. Aquellos con contraindicación a tamoxifeno, deben recibir un análogo de LHRH en combinación con un inhibidor de la aromataasa.
- En pacientes de muy alto riesgo puede ofrecerse 5 años más de tratamiento hormonal.
- Los varones afectos de cáncer de mama avanzado o metastásico hormonosensible, deben incluir tratamiento hormonal en su primera línea de tratamiento excepto en caso de crisis visceral. Los tratamientos antidiaria deben ser utilizados en enfermedad avanzada con las mismas indicaciones que las pacientes mujeres.
- La mamografía ipsilateral anual se debe ofrecer a todos los varones con historia de cáncer de mama tratados con tumorectomía, independientemente de la predisposición genética.
- La mamografía contralateral anual se debe ofrecer a los varones con historia de cáncer de mama y predisposición genética. La resonancia magnética no debe recomendarse de forma rutinaria.
- Los varones con cáncer de mama deben tener la opción de ser valorados en unidades de consejo genético y de la realización de test de los genes de predisposición.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

B. TUMOR FILODES

¿Qué es y cuál es la incidencia del tumor filodes?

¿Cómo se diagnostica?

¿Cuál es su tratamiento?

VER RESUMEN

7. Situaciones especiales
b) Tumor Filodes



INCIDENCIA, PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO

¿Qué es y cuál es la incidencia del tumor filodes?

Los tumores filodes son tumores poco frecuentes (suponen menos de un 1 % de todos los cánceres de mama), compuestos tanto por elementos estromales como epiteliales (525). Se suelen dividir en subtipos benignos, *borderline* y malignos.

¿Cómo se diagnostica?

La edad de diagnóstico más frecuente es entre los 30 y los 40 años, aunque pueden presentarse a cualquier edad (526). Se presentan casi exclusivamente en mujeres, y más frecuentemente de raza blanca. Suelen presentarse en edades mayores que los fibroadenomas, pero menores que los tumores ductales y lobulillares.

El diagnóstico de estos tumores previo a la biopsia escisional o a la tumorectomía es poco frecuente, su aparición no suele asociarse a dolor. Esto se debe a que a menudo se presentan por ecografía y mamografía como fibroadenomas, e incluso la citología y la biopsia frecuentemente no permiten distinguirlos del fibroadenoma. En el contexto de una sospecha de fibroadenoma de gran tamaño y con crecimiento rápido debe sospecharse de tumor filodes. Por otra parte, el síndrome de Li- Fraumeni se asocia a un mayor riesgo de tumor filodes (527).

¿Cuál es su tratamiento?

TRATAMIENTO

Cirugía

El tratamiento principal del tumor filodes, ya sea benigno, *borderline* o maligno, es la extirpación quirúrgica con márgenes libres de ≥ 1 cm. La tumorectomía o la mastectomía parcial son los tratamientos de elección, quedando la mastectomía tan solo para los casos en los que sea imprescindible para conseguir márgenes negativos. El riesgo de recurrencia en este tipo de tumores parece marcado por la existencia de márgenes de resección libres (528).

El vaciamiento ganglionar axilar no es necesario en principio, a menos que existan ganglios afectos, ya que estos tumores raramente metastatizan a la axila (529).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia

El papel de la radioterapia complementaria es incierto. Por ello, solo se recomienda en casos de márgenes afectos sin posibilidad de que puedan ser ampliados (530).

El componente epitelial de estos tumores puede expresar receptores de estrógenos (58 %) y/o progesterona (75 %) (531); sin embargo, la hormonoterapia no tiene evidencia demostrada en este tipo de enfermedad.

Del mismo modo, no hay pruebas de que la quimioterapia complementaria (incluyendo antraciclinas, ifosfamida, cisplatino y etopósido) proporcione un beneficio en la reducción de las recidivas o la muerte.

RECIDIVAS

Las recidivas son poco frecuentes, normalmente a nivel local, siendo la exéresis de las mismas con márgenes amplios el tratamiento de elección. Raramente existe recidiva a distancia, siendo la localización más frecuente la pulmonar; en ese caso, se recomienda administrar fármacos eficaces en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos.

C. CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

¿Cuál es su incidencia y cómo se diagnostica? ¿Qué características presenta?

¿Cómo se trata?



¿Cuál es su incidencia y cómo se diagnostica? ¿Qué características presenta?

VER RESUMEN

7. Situaciones especiales
c) Cáncer de mama y embarazo



INCIDENCIA

El diagnóstico de cualquier cáncer durante el embarazo (durante el embarazo, el primer año de postparto o durante la lactancia) es una situación poco frecuente, con una incidencia de 1 cada 10.000 mujeres embarazadas; representa el 0.4 % de todos los diagnósticos de cáncer de mama entre los 16 y los 49 años (532). Durante el periodo gestacional las neoplasias más prevalentes son la de cervix, ovario, melanoma, hematológicas y el cáncer de mama; así, el cáncer de mama es uno de los cánceres más diagnosticados durante el embarazo, con una tendencia a incrementar debido, en parte, debido a la tendencia en posponer la maternidad (533). El diagnóstico de una neoplasia en este periodo particular de la vida de la mujer, supone un gran reto, ya que incluye la necesidad de preservar la seguridad de la gestante además de intentar asegurar la gestación, para lo que se hace imprescindible la presencia de un equipo multidisciplinar.

DIAGNÓSTICO

El motivo de consulta más frecuente es la autopalpación de una masa mamaria. El diagnóstico en esta situación está dificultado por:

- El aumento de tamaño de la glándula mamaria durante la gestación
- El aumento de densidad mamaria durante la gestación
- La menor sospecha por parte de médico y paciente

Por ello, **toda masa palpable que persista más de dos semanas en una paciente embarazada debe investigarse mediante punción y/o biopsia** (aunque en el 80 % de los casos sean lesiones benignas). El patólogo debe saber que se trata de la muestra de una gestante.

La evaluación de la paciente embarazada con sospecha de neoplasia de mama debe incluir la exploración mamaria y de las adenopatías regionales.

La mamografía con protección abdominal se puede realizar con seguridad y es la exploración radiológica de elección. La ecografía, sin riesgo de irradiación fetal, es útil para completar la estadificación de mama y axila.

La resonancia magnética deberá evitarse durante el embarazo, ya que hay datos de que el uso del gadolinio atraviesa la placenta.

El estudio de extensión debe adaptarse minimizando la exposición del feto a la radiación. Así:

- En caso de tumores T1-2 N0, se recomienda realizar una analítica general con función renal y hepática, y radiografía de tórax.
- $\geq T3$ o afectación ganglionar, se recomienda añadir a las exploraciones anteriores ecografía abdominal, y resonancia magnética nuclear sin contraste de tórax y/o columna según sospecha clínica y si va a implicar cambios en el manejo terapéutico.

El cáncer de mama en el embarazo se asocia a tumores más grandes y con más afectación ganglionar (53-71 %) que en las pacientes de la misma edad no embarazadas (534).

Las características histológicas son similares a las pacientes no embarazadas de menos de 30 años. En un 70-100 % serán carcinomas de tipo ductal y, más frecuentemente, con características de agresividad (grado III en un 40-95 %, invasión linfovascular, receptores hormonales negativos y HER2 positivo según las series de hasta 30-40 % (535).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Cómo se trata?

TRATAMIENTO

La decisión del tratamiento requiere de un equipo multidisciplinar (ginecología, obstetricia, cirugía, oncología) para la toma de decisiones, que se basará en dos cuestiones: la primera será sobre la continuación o no del embarazo, la segunda sobre la secuencia temporal del tratamiento.

Por otra parte, se requerirá de una consulta de medicina materno-fetal y de la revisión de los riesgos maternos. La documentación del crecimiento y desarrollo del feto y de la edad del feto a través de la evaluación ecográfica es apropiada.

Cirugía

La cirugía de la mama y de la axila puede realizarse con seguridad en cualquier trimestre del embarazo.

En cuanto a la cirugía de la mama, las opciones son:

- Mastectomía radical modificada: en las primeras series era la técnica de elección. Una ventaja es que no requiere de radioterapia posterior, la reconstrucción debe posponerse a después del embarazo.
- Cirugía conservadora: su uso no parece tener un impacto negativo en la enfermedad. De hacerse, la radioterapia se debe retrasar hasta el periodo posparto. Se puede realizar sin problemas en el tercer trimestre, y valorar en función de cada caso en el primer y segundo trimestres (536, 537).

En cuanto a la cirugía de la axila, el tratamiento más aceptado es la linfadenectomía axilar. Aunque hay un número limitado de casos aislados y pequeños estudios retrospectivos que evaluaron el uso de la biopsia de ganglio centinela en pacientes embarazadas, la sensibilidad y especificidad del procedimiento no se han establecido (538, 539). Las decisiones relacionadas con el uso de la biopsia de ganglio centinela en el embarazo deben ser individualizadas. En caso de realizarse, debe minimizarse la dosis de radiación fetal con respecto al uso del trazador radioactivo, y no debe recomendarse en gestantes de menos de 30 semanas.

Quimioterapia, terapia biológica, terapia endocrina y radioterapia

Quimioterapia

Las indicaciones de la quimioterapia sistémica son las mismas en la paciente embarazada que en la paciente con cáncer de mama que no esté embarazada, a pesar de que la quimioterapia no se debe administrar nunca durante el primer trimestre del embarazo; siempre a partir del segundo trimestre (semana 14).

Se recomienda administrar esquemas de quimioterapia lo más parecidos posible a los de las pacientes no embarazadas. El cálculo de dosis de quimioterapia debe hacerse a partir del peso actual, y adaptarse en cada ciclo a los cambios de peso durante el embarazo. Se pueden utilizar fármacos como el ondansetrón, el lorazepam y la dexametasona como parte del régimen antiemético antes de la quimioterapia.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

La mayor experiencia durante el embarazo es con antraciclinas y agentes alquilantes. Los datos de un estudio prospectivo de una sola institución (MDA Anderson) indican que FAC (5-FU 500 días mg/m² intravenoso 1 y 4, adriamicina 50 mg/ m² por infusión intravenosa durante 72 horas, y ciclofosfamida 500 mg/ m² intravenoso el día 1) puede administrarse con seguridad durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. La mediana de edad gestacional al momento del parto fue de 38 semanas; más del 50 % de las pacientes tuvieron un parto vaginal, y no hubo muertes fetales (540).

Una actualización de esta experiencia informó sobre 57 mujeres tratadas con FAC en el adyuvante o neoadyuvante. Había 57 niños nacidos vivos. Una encuesta a los padres/ tutores informó sobre la salud de 40 niños. Había un niño con síndrome de Down y otros dos con anomalías congénitas (pie zambo, reflujo ureteral bilateral) (541).

Existen datos limitados sobre el uso de taxanos durante el embarazo (542, 543). Si se utilizan, se recomienda la administración semanal de paclitaxel después del primer trimestre si está clínicamente indicado por el estado de la enfermedad.

Si se inicia la terapia sistémica, la monitorización fetal antes de cada ciclo de quimioterapia es la adecuada. La quimioterapia durante el embarazo no se debe administrar después de la semana 35 del embarazo o dentro de las tres semanas previas a la fecha planificada de parto, con el fin de evitar la posibilidad de complicaciones hematológicas durante el parto.

Tratamientos biológicos

Solo existen datos de casos descritos de uso de trastuzumab durante el embarazo. La mayoría de estos informes de casos indicaron oligo- o anhidramnios con la administración del trastuzumab; en un caso se presentó insuficiencia renal fetal. Por ello, se recomienda evitar su uso durante el embarazo, ya que el receptor HER2 está implicado en la organogénesis fetal, y su uso también se ha asociado a oligohidramnios con riesgo de insuficiencia renal fetal. (544-546). Además, la lactancia materna está contraindicada debido a la transmisión del fármaco en la leche materna (547).

La misma contraindicación puede aplicarse a otros agentes antiHER2 como son Pertuzumab y TDM1. Con respecto a Lapatinib, la ausencia de experiencia hace no respaldar su uso (548).

Otros

No se recomienda el uso durante el embarazo de bifosfonatos ni nuevos fármacos (antiangiogénicos, inhibidores de tirosina quinasa, factores estimulantes de colonias).

Radioterapia y hormonoterapia

La terapia endocrina y la radioterapia están contraindicadas durante el embarazo por teratogénesis.

En definitiva, **el cáncer de mama puede tratarse durante el embarazo, siendo la cirugía y la quimioterapia posibles y seguras**. Será imprescindible definir la estrategia terapéutica por un equipo multidisciplinar.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

D. ENFERMEDAD DE PAGET

¿Qué es la enfermedad de Paget y cuál es su forma de presentación?

¿Cuál es su tratamiento?

¿Qué es la enfermedad de Paget y cuál es su forma de presentación?

INCIDENCIA, PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Paget de la mama se caracteriza por la presencia de células neoplásicas en la epidermis del complejo areola-pezones. El cáncer generalmente afecta a los conductos del pezón primero (conductos galactóforos), y luego se extiende a la superficie del pezón y la areola. Se trata de una entidad poco frecuente, suponiendo un 1-4 % de todos los cánceres de mama (549).

Clínicamente, se caracteriza por la aparición de cambios en el pezón y la areola de la mama afecta, como son eccema de la areola, sangrado, ulceración y escozor en el pezón.

En un 80-90 % de los casos, se asocia a una neoplasia subyacente en la mama, ya sea *in situ* o infiltrante (550, 551).

Ante la sospecha clínica de una enfermedad de Paget, se debe realizar una biopsia quirúrgica incluyendo el espesor de la epidermis, así como un examen físico y radiológico de la mama. Se recomienda incluir la resonancia magnética en el estudio radiológico.

¿Cuál es su tratamiento?

TRATAMIENTO

Existen diversas opciones en cuanto al tratamiento quirúrgico:

1. Mastectomía. Tradicionalmente, la mastectomía con vaciamiento ganglionar ha sido el tratamiento más habitual
2. Cirugía conservadora incluyendo el complejo areola-pezones, seguida de radioterapia complementaria
3. Siempre debe realizarse la resección del tumor subyacente

El estudio ganglionar mediante ganglio centinela no es necesario en caso de enfermedad de Paget sin carcinoma subyacente o asociado a un carcinoma *in situ*, sin evidencia de cáncer invasivo. Dos estudios retrospectivos han proporcionado evidencia de un alto grado de precisión en la identificación del ganglio centinela en pacientes con enfermedad de Paget (552, 553).

La quimioterapia, la hormonoterapia y/o los tratamientos biológicos deben administrarse de acuerdo con el estadio y las características del cáncer de mama asociado a la enfermedad de Paget. [Capítulo 4](#)

VER RESUMEN

7. Situaciones especiales
d) Enfermedad de Paget



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

E. TUMOR PRIMARIO OCULTO CON ADENOPATÍAS AXILARES

¿Cómo se diagnostica el tumor primario oculto con adenopatías axilares?

¿Cuál es su tratamiento?

VER RESUMEN

7. Situaciones especiales
e) Tumor primario oculto con adenopatías axilares



¿Cómo se diagnostica el tumor primario oculto con adenopatías axilares?

INCIDENCIA, PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El tumor primario oculto de mama con adenopatías axilares es una entidad poco frecuente; por ello, la evidencia para tratar estos casos procede de la experiencia de series retrospectivas (461, 554, 555).

La epidemiología, biología y evolución de los pacientes afectados de esta entidad, son similares a las de los pacientes con un cáncer de mama con afectación axilar. En los pacientes suelen presentarse tras una biopsia inicial. Ante la sospecha de origen mamario, es necesaria la realización por inmunohistoquímica de los RH y el HER2, así como la realización de una mamografía y ecografía mamarias. En caso de no existir evidencia de enfermedad mamaria por exploración física y mamografía, la resonancia magnética permite identificar el primario de mama en algunos casos, hasta en un 50-70 % en algunas series (554).

Se recomienda también descartar la presencia de metástasis a distancia.



¿Cuál es su tratamiento?

TRATAMIENTO

Aquellas pacientes con resonancia magnética mamaria positiva recibirán tratamiento de acuerdo con el estadio del cáncer de mama. Pero en aquellos casos en los que finalmente no se encuentre primario, pese a haberse realizado resonancia magnética, las opciones de tratamiento incluyen:

- la mastectomía con vaciamiento ganglionar axilar, o
- el vaciamiento ganglionar axilar (sin cirugía mamaria) con radioterapia mamaria con o sin radioterapia en cadenas ganglionares (554, 555).

En la práctica clínica, en caso de conservar la mama y tratarse únicamente con radioterapia, se aconseja realizar seguimiento de las mismas características que el seguimiento que se realiza a las pacientes que han sido intervenidas de un cáncer de mama (es decir, mamografía anual, etc.).

La quimioterapia, la hormonoterapia o los tratamientos biológicos se administrarán según las recomendaciones del estadio de la enfermedad y el subtipo de enfermedad.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

F. PACIENTE ANCIANA

¿Cuál es la incidencia del cáncer de mama en mujeres ancianas?

¿En qué consiste la valoración geriátrica integral? ¿Cómo debe abordarse su tratamiento?

INCIDENCIA, VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL Y ABORDAJE TERAPÉUTICO

¿Cuál es la incidencia del cáncer de mama en mujeres ancianas?

El cáncer de mama es una enfermedad asociada a la edad. La edad media al diagnóstico es de 61 años, y la mediana de edad de la mortalidad por cáncer de mama es de 69 años (556). En nuestra sociedad, el número de adultas ancianas con cáncer de mama y el de supervivientes de cáncer de mama se están incrementando.

¿En qué consiste la valoración geriátrica integral? ¿Cómo debe abordarse su tratamiento?

En el caso del cáncer de mama en pacientes ancianas, existirán otros factores, además de la edad cronológica, que influirán en las decisiones del tratamiento. Estos factores constituyen la valoración geriátrica integral e incluyen:

- Estado funcional: evaluación de la independencia en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (índice de Barthel y de Lawton).
- Comorbilidades médicas. Índice de comorbilidades de Charlson.
- Evaluación socioeconómica: accesibilidad desde su vivienda a servicios sanitarios, redes de apoyo familiar, entre otros.
- Estado nutricional: instrumento *Mini Nutritional Assessment* (MNA).
- Estado cognitivo: instrumento de Folstein: *Mini-Mental State Examination* (MMSE).
- Síndromes geriátricos: escala de depresión geriátrica de Yesavage, SPPB y velocidad de la marcha en caídas recurrentes; alteraciones del sueño, incontinencia.

Las guías de la NCCN recomiendan que todo paciente oncológico mayor de 70 años reciba una valoración geriátrica integral, o por lo menos se le aplique una escala como el **VES-13** (*Vulnerable Elders Survey*, en la Tabla 88), **para determinar qué pacientes deben ser sometidas a una evaluación rigurosa** para la toma de decisiones en su tratamiento oncológico (557, 558).

VER RESUMEN

7. Situaciones especiales
f) Paciente anciana



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 88. Vulnerable Elders Survey 13 (VES-13). Basada en Rockwood K. et al., Cadena M. O. et al. (559, 560).

Elemento de evaluación	Puntaje
Edad	
75-84 años	1
≥ 85años	3
Autopercepción del estado de salud	
Bueno o excelente	0
Regular o malo	1
Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria	
¿Necesita ayuda para?	
Ir de compras	1
Utilizar dinero	1
Realizar trabajos ligeros en casa	1
Transportarse	1
Bañarse	1
Actividades adicionales	
¿Necesita ayuda para?	
Agacharse, ponerse en cuclillas o de rodillas	1

En definitiva, la paciente anciana requiere un abordaje integral atendiendo a toda su complejidad, y si puede ser, debe valorarse en una unidad geriátrica. Cadena M. O. et al. proponen el siguiente algoritmo en la Figura 38 (560).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

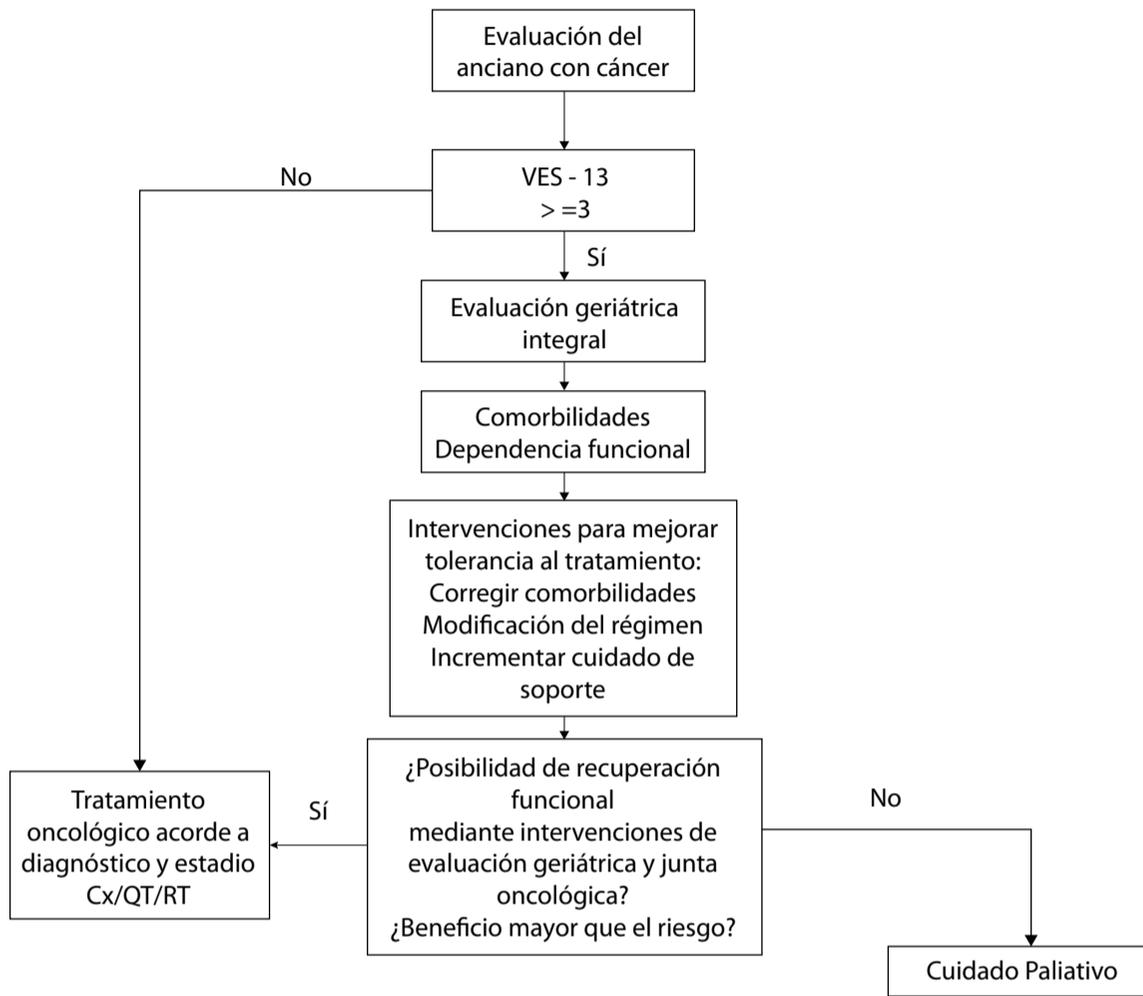
08

09

BIB

RES

ANE

Figura 38. Algoritmo de valoración de pacientes ancianos con cáncer. *Basada en Cadena M.O. et al. (560)*


IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 8. TRATAMIENTO DE SOPORTE

A. HEMATOPOYÉTICO

¿Cuándo debemos administrar G-CSF?

¿Qué G-CSF es el más recomendado? ¿En qué momento debemos iniciar el tratamiento con G-CSF, con qué dosis y durante cuánto tiempo hay que mantenerlo?

¿Son seguros los factores estimuladores de la eritropoyesis (ESA) en el cáncer de mama?

En este apartado se resumen las indicaciones de profilaxis con G-CSF y su uso terapéutico en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia, así como las indicaciones de tratamiento con ESA en esas mismas pacientes.

USO DE FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS (G-CSF) EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA

- La neutropenia inducida por la quimioterapia es la toxicidad limitante de dosis más común del tratamiento del cáncer.
- Los criterios más utilizados para establecer la gravedad de la neutropenia inducida por quimioterapia son los del [NCI-CTCAE \(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events\)](#).
- El tratamiento con G-CSF en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia:
 - Reduce la incidencia, duración y severidad de la neutropenia inducida por la quimioterapia (561).
 - Permite la administración de dosis plenas de quimioterapia y la administración del número de ciclos planeados, así como el aumento de la intensidad o densidad de dosis (562).
 - Mejora la respuesta terapéutica y la supervivencia (563).
 - Reduce el coste de la neutropenia febril porque disminuye el número de hospitalizaciones y la necesidad de tratamiento con antibióticos intravenosos durante el tratamiento con quimioterapia (564, 565).

VER RESUMEN

8. Tratamiento de soporte
a) Hematopoyético



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Cuándo debemos administrar G-CSF?

Los G-CSF pueden utilizarse como profilaxis (primaria o secundaria) o como tratamiento.

Profilaxis primaria

- La profilaxis primaria se define como el uso de G-CSF para prevenir la posibilidad de una fiebre neutropénica durante el primer ciclo de quimioterapia, cuando no ha ocurrido ningún episodio previo.
- La profilaxis primaria reduce el riesgo de fiebre neutropénica, permite aumentar la intensidad de la dosis de quimioterapia administrada y reduce el riesgo de muerte relacionada con la infección y el riesgo de muerte durante la quimioterapia (566-568).
- Para su utilización debemos valorar el riesgo que tiene la paciente de sufrir un episodio de fiebre neutropénica, para lo que tendremos en cuenta tanto el esquema de quimioterapia que vamos a utilizar (Tabla 89) como los factores de riesgo de cada paciente para tener una fiebre neutropénica (Tabla 90).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 90. Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de mama por riesgo de fiebre neutropénica (FN). *Basada en Muñoz Langa J. et al. (569)*

Tumour type	FN risk category	CT regimen	FN risk (%)
Breast cancer	>20%	AC → docetaxel	5-25
		Docetaxel → AC	40
		Doxorubicin/docetaxel	33-48
		Doxorubicin/paclitaxel	21-32
		TAC	22-25 (no PP)
		DD/DDG FEC	71/59
		FEC-docetaxel	25-46
		DDG doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide	2 (with PP)
		DDG doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel	2 (with PP)
		DDG epirubicin/cyclophosphamide	8 (with PP)
	10-20%	Doxorubicin/vinorelbine	15
		Docetaxel	16-17
		Capecitabine/docetaxel	13
		Cyclophosphamide/mitoxantrone	11
		FEC-100	13-17 (with PP)
		AC	14
		Epidoxorubicin/cyclophosphamide	13
		CEF	14
		FEC 120	9-14
		<10%	CMF
	Oral CMF		1
	Doxorubicin/cyclophosphamide		0-3
	Doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide		3
	Doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel		5
	FAC 50		5
	Epirubicin/cyclophosphamide±lonidamine		7

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 90. Factores de riesgo de fiebre neutropénica. *Adaptada de Muñoz Langa J. et al. (569).*

Alto riesgo	Edad >65 años
Riesgo aumentado	Episodio previo de FN Enfermedad avanzada Sin uso previo de CSF o antibióticos
Otros factores de riesgo	Comorbilidades severas QT o RT previa Hemoglobina < 12 g/dl Infiltración de médula ósea Heridas abiertas o infecciones activas Mal estado general y nutricional Cirugía reciente Mujeres QT-RT concomitante

Indicaciones de profilaxis primaria:

- **Pacientes que reciben esquemas de quimioterapia con un riesgo de fiebre neutropénica > 20 %.**
- **Se puede considerar en pacientes que reciben esquemas de quimioterapia con un riesgo entre 10 y 20 %, en pacientes con factores de riesgo de fiebre neutropénica.**

En ambos casos se considerará el tratamiento si la intención de la quimioterapia es curativa o prolongar la supervivencia. Si la intención del tratamiento es el control de los síntomas, se administrará profilaxis primaria si se asocian otros factores de riesgo de fiebre neutropénica.

Profilaxis secundaria

La profilaxis secundaria se define como el uso de G-CSF para prevenir nuevos episodios de FN o neutropenias limitantes de dosis en pacientes que han sufrido un episodio de FN.

La profilaxis secundaria está indicada en:

- Pacientes con una neutropenia limitante de dosis en los casos en que la reducción o el retraso de dosis se asocie a un peor pronóstico.
- Pacientes que han presentado un episodio previo de fiebre neutropénica (siempre que no se administraran G-CSF previos).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Uso terapéutico

- Están indicados en pacientes que presenten factores de riesgo para tener complicaciones asociadas a la infección (569).
- Los factores de riesgo para desarrollar complicaciones asociadas a la infección son:
 - Edad > 65 años
 - Sepsis
 - Neutropenia severa (<100 neutrófilos) o prolongada (> 10 días)
 - Neumonía, infección fúngica invasiva u otras infecciones clínicamente documentadas
 - Pacientes hospitalizadas en el momento del episodio de fiebre
 - Episodios previos de fiebre neutropénica



¿Qué G-CSF es el más recomendado? ¿En qué momento debemos iniciar el tratamiento con G-CSF, con qué dosis y durante cuánto tiempo hay que mantenerlo?

- El filgrastim y el lenograstim son igual de eficaces en la prevención de la FN (566).
- El pegfilgrastim es más eficaz que el filgrastim en la prevención de la FN (570, 571).

Tabla 91. Factores estimuladores de colonias granulocíticas de uso en cáncer de mama: filgrastim.

Fármaco	Dosis	Presentación	Cuando iniciar	Duración del tratamiento
Filgrastim	5 µg/Kg/día SC.	Jeringas precargadas de 30 millones de UI (300 µg) o de 48 millones de UI (480 µg)	Entre 24 y 72 h después de la administración de la QT	Como PP: 5-7 días Como PS o tratamiento: hasta alcanzar cifras de neutrófilos >1500

PP: profilaxis primaria; PS: profilaxis secundaria, UI: unidades internacionales; QT: quimioterapia.

Tabla 92. Factores estimuladores de colonias granulocíticas de uso en cáncer de mama: lenograstim.

Fármaco	Dosis	Presentación	Cuando iniciar	Duración del tratamiento
Lenograstim	19,2 millones de UI/m ² al día sc	Jeringas precargadas de 13,4 millones de UI (105 µg) o 34 millones de UI (263 µg)		

UI: unidades internacionales

Tabla 93. Factores estimuladores de colonias granulocíticas de uso en cáncer de mama: pegfilgrastim.

Fármaco	Dosis	Presentación	Cuando iniciar	Duración del tratamiento
Pegfilgrastim	6mg sc	Bolígrafos precargados de 6 mg	24 horas después de la administración de la QT	1 sola administración cada 2 o cada 3 semanas

SC: subcutáneo; QT: quimioterapia.

USO DE FACTORES ESTIMULADORES DE LA ERITROPOYESIS

- La anemia (hemoglobina <12 mg/dl) es una complicación hematológica frecuente en las pacientes con cáncer. Su etiología es multifactorial pero produce un impacto importante en la calidad de vida de las pacientes.
- Los criterios más utilizados para establecer la gravedad de la anemia son los del [NCI-CTCAE](#) (493, 506, 507, 540, 541, 542, 549, 551, 554, 572).
- Los factores estimuladores de la eritropoyesis (ESAs) reducen la necesidad de transfusiones y los síntomas relacionados con la anemia (573).

Accede a las [guías interactivas ESMO](#) para el manejo de la anemia y déficit de hierro en pacientes con cáncer.



¿Son seguros los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) en el cáncer de mama?

- El tratamiento con ESA se ha asociado con un aumento de los accidentes tromboembólicos (574-578).
- El uso de ESA incrementa la mortalidad en pacientes que no reciben tratamiento para el cáncer o radioterapia (573).

Si se utilizan ESA, debe hacerse sólo en pacientes que reciben tratamiento, no se deben superar los 12gr/dl de hemoglobina y se debe sopesar muy bien el riesgo individual de cada paciente (577).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

B. AGENTES MODULADORES DEL HUESO (AMH)

¿Existe un AMH de elección para la prevención de los eventos óseos relacionados con el esqueleto en la paciente con cáncer de mama y metástasis óseas?

¿Cuándo debemos iniciar el tratamiento con AMH en la paciente con metástasis óseas, con qué frecuencia y durante cuánto tiempo debemos mantenerlo?

¿Están indicados los AMH como tratamiento adyuvante?

¿Cuándo debemos administrar AMH para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea (DMO)?

Revisión del beneficio e indicaciones de tratamiento con AMH en pacientes con cáncer de mama.

Los agentes moduladores de hueso son un grupo de fármacos que actúan sobre la resorción ósea.

- Los bifosfonatos disminuyen la resorción ósea y aumentan la mineralización inhibiendo la actividad de los osteoclastos. Existen dos tipos de bifosfonatos: los no-nitrogenados y los nitrogenados. Los nitrogenados producen una inhibición más potente de la actividad osteoclástica.
- El denosumab es un anticuerpo monoclonal contra el ligando del receptor activador del factor nuclear k-B (RANKL). La inhibición de la resorción ósea se consigue porque el RANKL es un componente clave en la vía de formación y activación de osteoclastos.
- Los efectos secundarios comunes a todos los AMH son: hipocalcemia, fracturas atípicas y osteonecrosis mandibular. Los bifosfonatos intravenosos pueden producir reacciones de fase aguda con síntomas que incluyen dolor óseo, fiebre, fatiga, mialgias, artralgias y escalofríos, que habitualmente se resuelven en pocos días, así como toxicidad renal, mientras que los orales producen trastornos gastrointestinales. El denosumab se ha asociado con un mayor riesgo de infección y reacciones dermatológicas. La incidencia de osteonecrosis mandibular es baja (2-5 %), está relacionada con la dosis y la duración del tratamiento y su riesgo aumenta con la manipulación dental invasiva (579, 580).

Antes de iniciar cualquier tratamiento con AMH, todas las pacientes deben realizarse una revisión dental e iniciar la toma de calcio y vitamina D (1.000 mg de calcio y 800-1.000 mg UI de vitamina D).

- Los AMH se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama en dos contextos:
 - En el cáncer de mama metastásico, para reducir los eventos relacionados con el esqueleto.
 - En el cáncer de mama precoz:
 - Para reducir la pérdida de DMO y de fracturas osteoporóticas que pueden ocasionar los tratamientos (quimioterapia, hormonoterapia).
 - Prevención de la metástasis

VER RESUMEN

8. Tratamiento de soporte
b) Agentes moduladores del hueso



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 94. Agentes moduladores de hueso disponibles para su uso en cáncer de mama. Creada por el autor.

	Dosis	Frecuencia	Vía administración
Alendronato	70 mg ⁽²⁾	semanal	oral
Ibandronato	50 mg ⁽¹⁾	diario	oral
	6 mg ⁽¹⁾	mensual	iv
	150 mg ⁽²⁾	mensual	oral
Pamidronato	90 mg ⁽¹⁾	cada 3-4 semanas	iv
Risendronato	35 mg ⁽²⁾	semanal	oral
Ácido zoledrónico	4 mg ⁽¹⁾	cada 3-4 semanas	iv
Clodronato	1600 mg ⁽¹⁾	diario	oral
Denosumab	120 mg ⁽¹⁾	mensual	sc
	60 mg ⁽²⁾	cada 6 meses	sc

(1) Prevención de eventos relacionados con el esqueleto,

(2) Prevención de la pérdida de densidad mineral ósea; iv: intravenoso; sc: subcutáneo

USO DE AMH EN PACIENTES CON METÁSTASIS ÓSEAS PARA PREVENIR EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO

- La incidencia de metástasis óseas en el cáncer de mama se estima en un 65-75 % (581).
- Las complicaciones de las metástasis óseas se agrupan bajo el término de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) e incluyen fracturas, compresiones medulares, necesidad de cirugía o radioterapia e hipercalcemia tumoral. Los ERE afectan negativamente a la calidad de vida de las pacientes y se asocian a elevados costes de tratamiento (582).
- Antes del uso de los AMH, las pacientes con CMM tenían un riesgo superior al 60 % a los dos años de desarrollar un evento óseo.
- Los AMH reducen de forma significativa los ERE en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, y retrasan la aparición de dichos eventos. La introducción del pamidronato reducía el riesgo en un 33 % cuando se comparaba con el placebo (583). El ácido zoledrónico añade un 20 % de reducción de riesgo sobre la que ya producía el pamidronato (584). El denosumab reduce en un 22 % el riesgo de ERE comparado con los bifosfonatos (585).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Existe un AMH de elección para la prevención de los eventos óseos relacionados con el esqueleto en la paciente con cáncer de mama y metástasis óseas?

- El ácido zoledrónico es el bifosfonato más efectivo en la prevención de eventos óseos (584, 586).
- El denosumab es más efectivo que el ácido zoledrónico para prevenir eventos óseos (585).

El denosumab, por su eficacia, vía de administración y perfil de efectos secundarios, debería ser de elección; sin embargo, el ácido zoledrónico puede considerarse una opción alternativa a denosumab, salvo en las pacientes con aclaramientos de creatinina por debajo de 30 mil/min o en diálisis que deben ser tratadas siempre con denosumab.



¿Cuándo debemos iniciar el tratamiento con AMH en la paciente con metástasis óseas, con qué frecuencia y durante cuánto tiempo debemos mantenerlo?

Los AMH deben administrarse lo antes posible en las pacientes con cáncer de mama con evidencia de destrucción ósea, independientemente de los síntomas que presenten.

- Según la [Guía de salud ósea en pacientes con cáncer de la ESMO](#), la destrucción ósea debe constatarse con una RX simple, una TAC o una RMN. La existencia de un rastreo óseo anormal, sin evidencia de destrucción ósea con una radiología simple, TAC o RNM, no justifica el inicio de tratamiento con AMH (587).
- El tratamiento con AMH no está indicado en pacientes sin evidencia de metástasis óseas, aunque tengan otras localizaciones metastásicas.
- La frecuencia aprobada de administración del ácido zoledrónico es cada cuatro semanas; sin embargo, existen ya datos de tres estudios aleatorizados (588-590) que demuestran que la administración del ácido zoledrónico cada 12 semanas es igual de efectiva en la prevención de eventos óseos. Se recomienda el tratamiento mensual con ácido zoledrónico durante 3-6 meses antes de iniciar la administración cada 12 semanas.
- El denosumab debe administrarse cada cuatro semanas; estudios en los pacientes con osteoporosis han mostrado una osteólisis de rebote, asociado con un aumento de fracturas vertebrales por lo que no deben recomendarse las pautas de administración menos frecuentes.
- Además si se suspende el tratamiento con denosumab durante más de 6 meses se debe administrar un bifosfonato para mitigar este efecto.
- En ausencia de evidencia científica se recomienda continuar el tratamiento con AMH indefinidamente, si no existe excesiva toxicidad y mientras se mantenga el beneficio.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

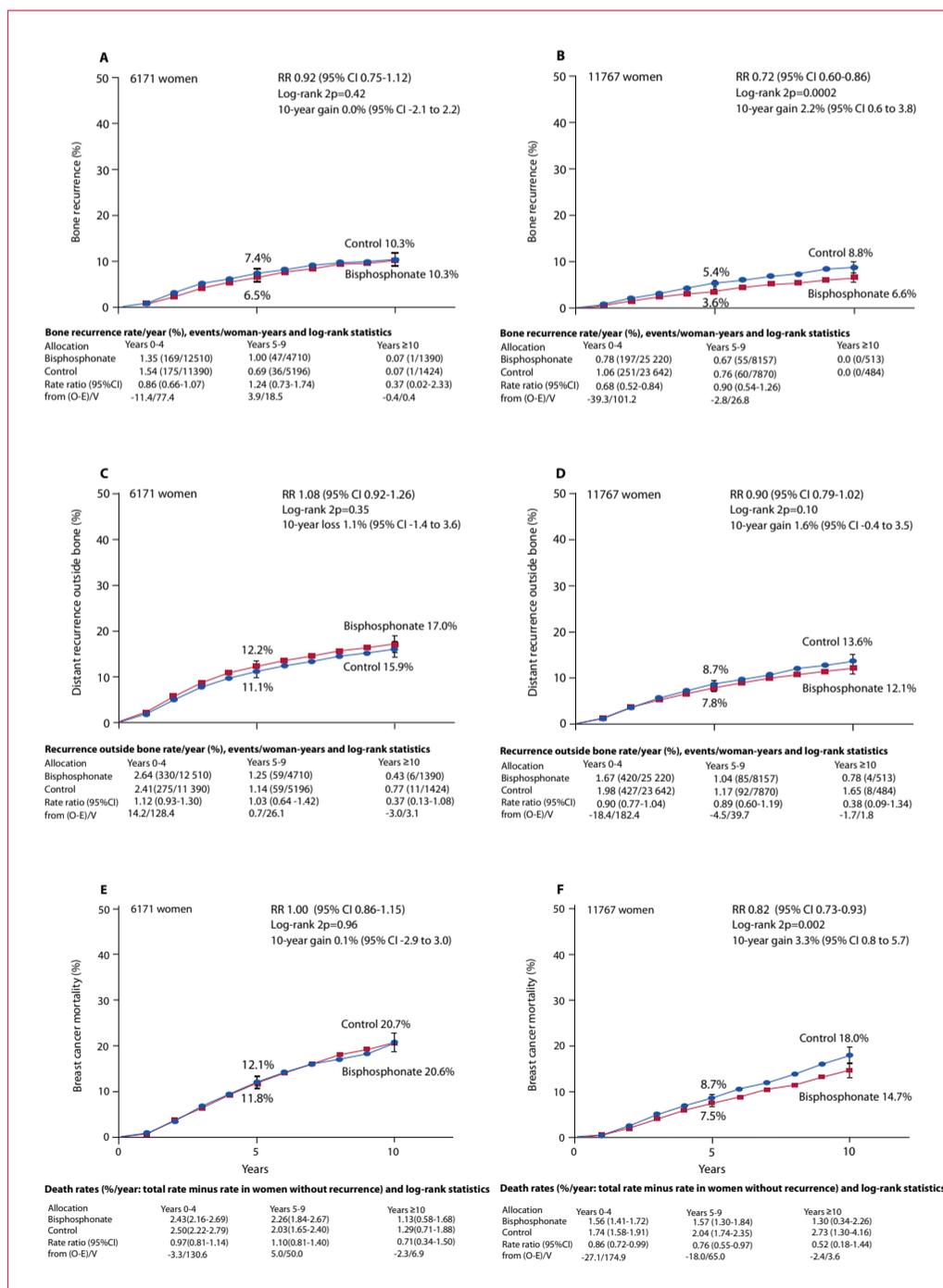
USO DE AMH COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE



¿Están indicados los AMH como tratamiento adyuvante?

- Los bifosfonatos reducen el riesgo de recaída y muerte en pacientes con cáncer de mama precoz con bajos niveles de estrógenos (premenopáusicas con supresión ovárica y posmenopáusicas) (591-593).

Figura 39. Efecto de los bifosfonatos en el riesgo de recaída y la mortalidad por cáncer de mama. Basada en Rosen L.S. et al. (584).



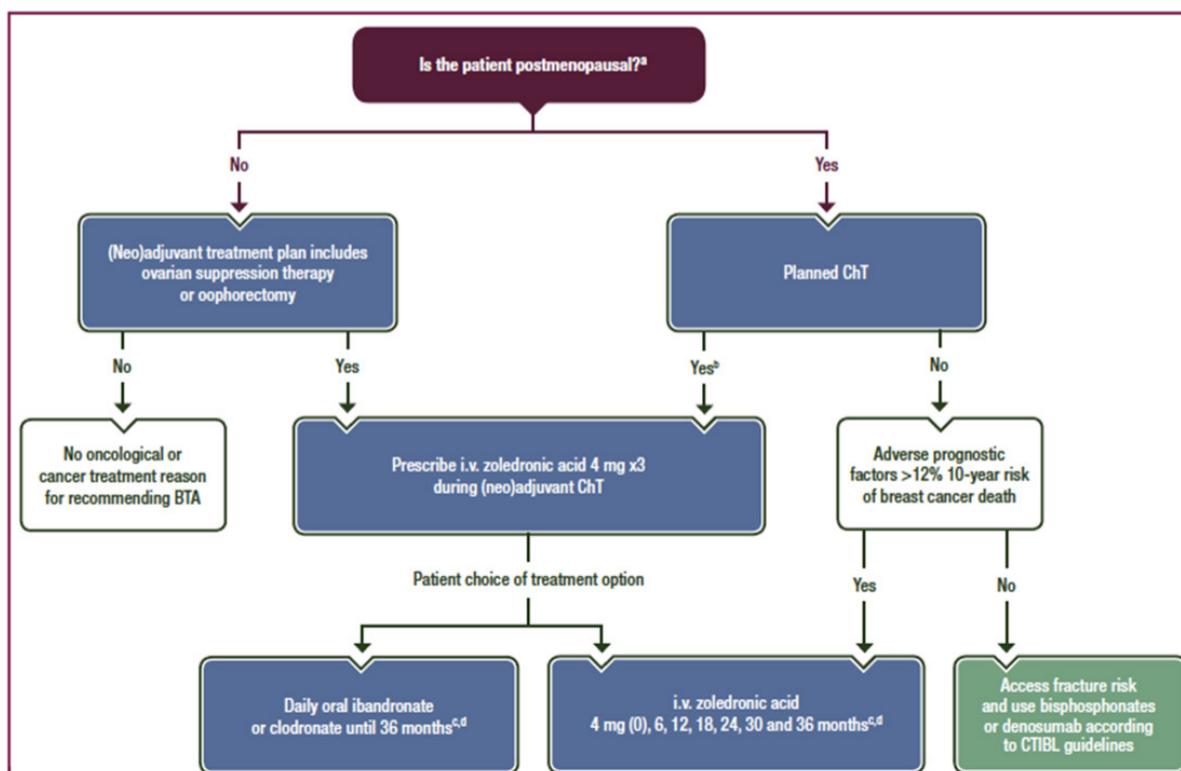
- En el estudio ABCSG-18 el denosumab aumenta la supervivencia libre de enfermedad (HR 0,82; IC 95 % 0,69–0,98) (594) en pacientes posmenopáusicas que reciben tratamiento con inhibidores de aromataasa, aunque los beneficios aparentes del denosumab se deben a la reducción de segundos cánceres (no de mama) y muertes sin recaídas más que a la prevención de las recaídas de cáncer de mama. En el estudio D-CARE, sin embargo, no se encuentran diferencias en la supervivencia libre de metástasis óseas con el tratamiento adyuvante con denosumab (HR 0,97; IC 95% 0,82 1,14) pacientes con estadios II y III de cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante o neoadyuvante (595).



¿Cuándo debemos administrar AMH para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea (DMO)?

- Los tratamientos adyuvantes administrados a las pacientes con cáncer de mama aumentan el riesgo de osteoporosis. La osteoporosis se asocia con un riesgo aumentado de fracturas (596) y puede asociarse con una mayor morbimortalidad.
- Los bifosfonatos y el denosumab previenen la pérdida de densidad mineral ósea asociada con la supresión ovárica o el tratamiento con inhibidores de aromataasa (597, 598).
- En las pacientes que hayan recibido tratamientos que pueden disminuir la densidad mineral ósea, debe realizarse una historia clínica detallada recogiendo antecedentes familiares de osteoporosis u otros factores de riesgo y una densitometría basal antes de iniciar el tratamiento.

Figura 40. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la pérdida de densidad mineral ósea asociada a los tratamientos del cáncer de mama. Basada en Hadji P. et al. (587).



IND
AUT
PRO
TUT
ABR
01
02
03
04
05
06
07
08
09
BIB
RES
ANE

C. CUIDADOS PALIATIVOS

En el cáncer de mama metastásico, ¿cuándo debemos interrumpir el tratamiento activo?

En el cáncer de mama metastásico, ¿cuándo debemos interrumpir el tratamiento activo?

- El objetivo del tratamiento del cáncer de mama metastásico es aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de las pacientes mediante el control de los síntomas.
- No existe evidencia científica que apoye cuándo es el momento de finalizar el tratamiento activo; sin embargo parece razonable interrumpirlo cuando el tratamiento no consigue controlar los síntomas o la toxicidad del mismo empeora la calidad de vida de la paciente (375).
- La decisión de parar el tratamiento debe atender a estas razones, pero también a las preferencias de las pacientes. Esta decisión debe tomarse de común acuerdo con ella y tras una información adecuada sobre el beneficio del tratamiento en cada momento (si aumenta la supervivencia y cuánto tiempo, si solo consigue controlar síntomas, si puede conseguir ambas cosas) y cuando no es posible conseguir ninguno de estos objetivos con los tratamientos disponibles.

D. MANEJO DE TOXICIDADES

¿Qué fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama pueden producir toxicidad cardiovascular?

¿Existen diferentes tipos de cardiotoxicidad? ¿Puede prevenirse la toxicidad cardíaca derivada de los tratamientos?

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar una neuropatía por paclitaxel?

¿Hay algún tratamiento para prevenir la neuropatía por paclitaxel? La neuropatía por paclitaxel ¿tiene tratamiento?

¿Qué hacer ante una extravasación?

Revisión de las toxicidades que por importancia o frecuencia afectan más a las pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento con quimioterapia: cuáles son los fármacos que las producen, el mecanismo de acción, el tratamiento ante su aparición y la prevención de los mismos.

VER RESUMEN

8. Tratamiento de soporte

d) Manejo de toxicidades



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

TOXICIDAD CARDÍACA

Los largos supervivientes de un cáncer que han sido tratados con tratamientos cardiotóxicos o radioterapia deben ser informados del riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares. El screening cardiovascular reduce la incidencia de fallo cardíaco en un 18%, aunque no existe consenso acerca del screening óptimo y la frecuencia del mismo.

En la Guía de toxicidad cardiovascular en pacientes con cáncer de la ESMO, se detallan los fármacos que pueden producir toxicidad, cuáles son los factores de riesgo y cómo debe realizarse una adecuada monitorización de dicha toxicidad (599)



¿Qué fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama pueden producir toxicidad cardiovascular?

Tabla 95. Cardiotoxicidad de los tratamientos utilizados en el cáncer de mama. *Basada en Zagar T.M. et al. (600).*

Clase	Fármaco	Efectos tóxicos
Agentes citostáticos		
Antraciclinas/análogos	Doxorrubicina, daunorrubicina y epirubicina	Disminución progresiva de la función del ventrículo izquierdo conduciendo a una insuficiencia cardíaca manifiesta, arritmias auriculares y/o ventriculares, pericarditis/miocarditis
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida, cisplatino	Pericarditis/miocarditis, disfunción ventricular izquierda aguda, arritmias auriculares/ventriculares y trombosis, isquemia y/o infarto miocárdico, disfunción del ventrículo izquierdo, arritmias, daño endovascular
Agentes antimicrotubulares	Paclitaxel, docetaxel	Bradycardia, bloqueo auriculoventricular, arritmias auriculares y/o ventriculares
Análogos de pirimidinas	5-fluorouracilo, capecitabina	Espasmo y/o isquemia coronaria
Terapias dirigidas		
Anti-HER2	Trastuzumab, lapatinib	Disminución progresiva de la función del ventrículo izquierdo conduciendo a una insuficiencia cardíaca manifiesta
Inhibidores de la angiogénesis/ anti-VEGF	Bevacizumab	Hipertensión, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, trombosis venosa, ictus y daño endovascular
Inhibidores de ciclinas	Ribociclib	Alarga el intervalo QT
Terapia endocrina		
Inhibidores de la aromatasa	Tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano	Eventos trombóticos, hipertensión, hipercolesterolemia

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Puede prevenirse la toxicidad cardíaca derivada de los tratamientos?

Las medidas para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama son:

- Independientemente de si reciben tratamientos cardiotoxicos o no:
 - Realizar ejercicio físico de forma regular
 - Identificar y controlar los factores de riesgo cardiovascular antes, durante y después del tratamiento (**Tabla 96**)

Tabla 96. Factores de riesgo de disfunción ventricular, en pacientes tratados con fármacos antitumorales y radioterapia (si el volumen de irradiación incluye, total o parcialmente, el corazón) (601).

Factores de riesgo de DV-CTOX	Antraciclinas	Anti-HER2	Anti-VEGF	Radioterapia torácica
Factores genéticos	X			
Dosis acumulada	X			≥35 Gy o ≥2 Gy / día
Mujeres	X			X
<15 o > 65 años	X	X		X
Hipertensión arterial	X	X	X	
Cardiopatía isquémica	X	X	X	X
FEVI en rango bajo de la normalidad (50-55%) antes del tratamiento ^{11,12}	X	X		
Historia de insuficiencia cardíaca/DV-CTOX	X	X	X	
Tratamiento combinado antitumorales* y radioterapia torácica	X	X	X	X
Insuficiencia renal	X			
Obesidad (IMC>30) y sedentarismo		X		
Tiempo transcurrido desde el tratamiento				X

anti-HER2: fármacos que bloquean el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; anti-VEGF: fármacos inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular; DV-CTOX: disfunción ventricular secundaria a cardiotoxicos; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal;

**Fármacos de riesgo alto: antraciclinas, ciclofosfamida, trastuzumab; de riesgo moderado: docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafenib; de riesgo bajo: bevacizumab, dasatinib, imatinib y lapatinib.*

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- Durante la administración de tratamientos potencialmente cardiotoxicos:
 - Utilización de esquemas terapéuticos menos cardiotoxicos si es posible (formulaciones liposomiales).
 - Los bloqueadores beta (carvedilol y nebivolol) previenen la reducción de la FEVI y disminuyen la incidencia de la insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con trastuzumab y/o antraciclinas (602, 603). El enalapril previene el deterioro de la FEVI en pacientes con elevación de troponinas durante el tratamiento con antraciclinas (604). El candesartán ha demostrado un efecto cardioprotector frente al placebo (ensayo PRADA) (605).
 - Las pacientes con hiperlipidemia se benefician del tratamiento hipolipemiante durante el tratamiento activo

Figura 41. Algoritmo de seguimiento para prevención de la toxicidad cardíaca secundaria a tratamientos cardiotoxicos (601).

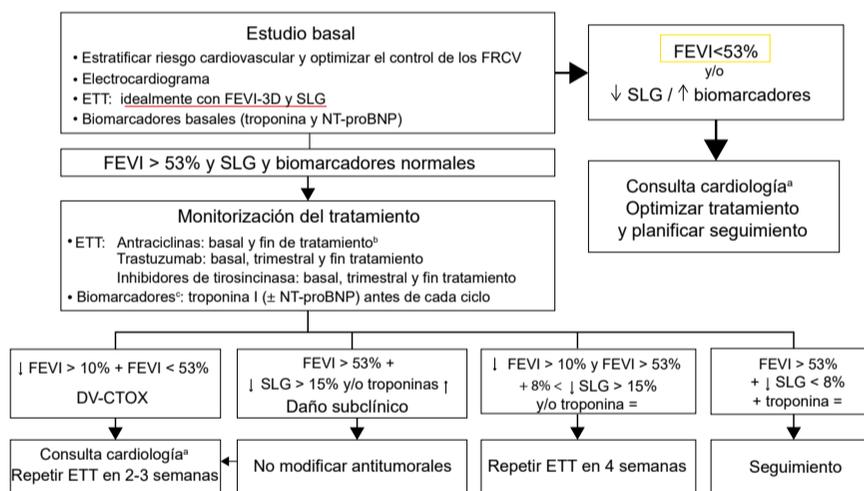


Figura 2. Algoritmo de monitorización del tratamiento con fármacos antitumorales¹⁴. 3D: tridimensional; DV-CTOX: disfunción ventricular secundaria a cardiotoxicos; ETT: ecocardiograma transtorácico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; SLG: *strain* longitudinal global. ^aIdealmente, consulta específica de cardio-onco-hematología. ^bSe recomienda reevaluar la FEVI antes de finalizar el tratamiento si se supera una dosis acumulada de 240 mg/m². En estos casos, debe monitorizarse la FEVI periódicamente hasta el final del tratamiento. ^cEn pacientes de bajo riesgo cardiovascular y sin antecedentes de tratamientos cardiotoxicos, la determinación de troponinas antes de cada ciclo reduce el número de ecocardiogramas y los limita a pacientes con síntomas o elevación de troponinas.

Toxicidad cardíaca secundaria a antraciclinas

- La toxicidad cardíaca por antraciclinas puede ser de presentación aguda, subaguda o tardía. La toxicidad aguda es poco frecuente, ocurre durante la infusión del fármaco o durante las horas posteriores, cursa con cambios electrocardiográficos inespecíficos y normalmente se resuelve al finalizar la infusión. La forma subaguda también es poco frecuente, ocurre de días a semanas después del tratamiento y se han descrito algunos casos de pericarditis-miocarditis e insuficiencia cardíaca aguda. La toxicidad tardía aparece durante el periodo variable entre un año y 10 a 30 años después del uso de los fármacos.

- La miocardiopatía producida por antraciclinas puede ser inicialmente asintomática o subclínica para después evolucionar a un deterioro de la función ventricular con disfunción diastólica o disfunción sistólica. Dado que el diagnóstico precoz puede ayudar a minimizar los efectos cardíacos de las antraciclinas, se recomienda una adecuada monitorización de estas pacientes. Además, pueden aparecer arritmias asociadas.
- Los factores de riesgo relacionados con la toxicidad por antraciclinas se señalan en la **Tabla 96**.
- Aunque la evidencia histórica muestra que la toxicidad cardíaca secundaria a las antraciclinas es irreversible, la evidencia actual demuestra que el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y su tratamiento puede mejorar la fracción de eyección cardíaca e incluso elevarla hasta límites normales.
- Es de gran importancia detectar la disfunción cardíaca cuando es subclínica para instaurar un tratamiento de forma precoz, porque si la disfunción cardíaca subclínica no se trata antes de seis meses, las posibilidades de recuperación son muy bajas (606, 607).
- Dado que el diagnóstico precoz puede ayudar a minimizar los efectos cardíacos de las antraciclinas, se recomienda una adecuada monitorización de estas pacientes (601, 608), que consiste en:
 - Determinación de troponina, pro-BNP antes de cada ciclo (599).
 - Reevaluación de la FEVI cuando la dosis de doxorrubicina sea de 250 mg / m² o su equivalente antraciclina, después de aproximadamente cada 100 mg / m² adicionales (o aproximadamente epirubicina 200 mg / m²) más allá de 250 mg / m² y al final de la terapia, incluso si <400 mg / m² (599).

Toxicidad cardíaca por tratamiento anti-HER2

Trastuzumab

- La incidencia de toxicidad cardíaca inducida por trastuzumab varía dependiendo de la definición de la misma utilizada en los diferentes estudios. Los datos de un metaanálisis donde se analizan los cinco estudios de tratamiento adyuvante indican que el riesgo de cardiotoxicidad es 2,5 veces superior (609).
- La incidencia de cardiotoxicidad aumenta cuando se administran concomitantemente con antraciclinas y en tratamientos más largos (610, 611).
- La combinación con otros fármacos, como los taxanos, no incrementa significativamente los episodios de insuficiencia cardíaca congestiva.
- La administración concomitante de trastuzumab y/o pertuzumab con antraciclinas liposomiales se ha demostrado segura (612, 613).
- La cardiotoxicidad producida por el trastuzumab suele ser asintomática, con un descenso en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y es menos frecuente que produzca insuficiencia cardíaca congestiva.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

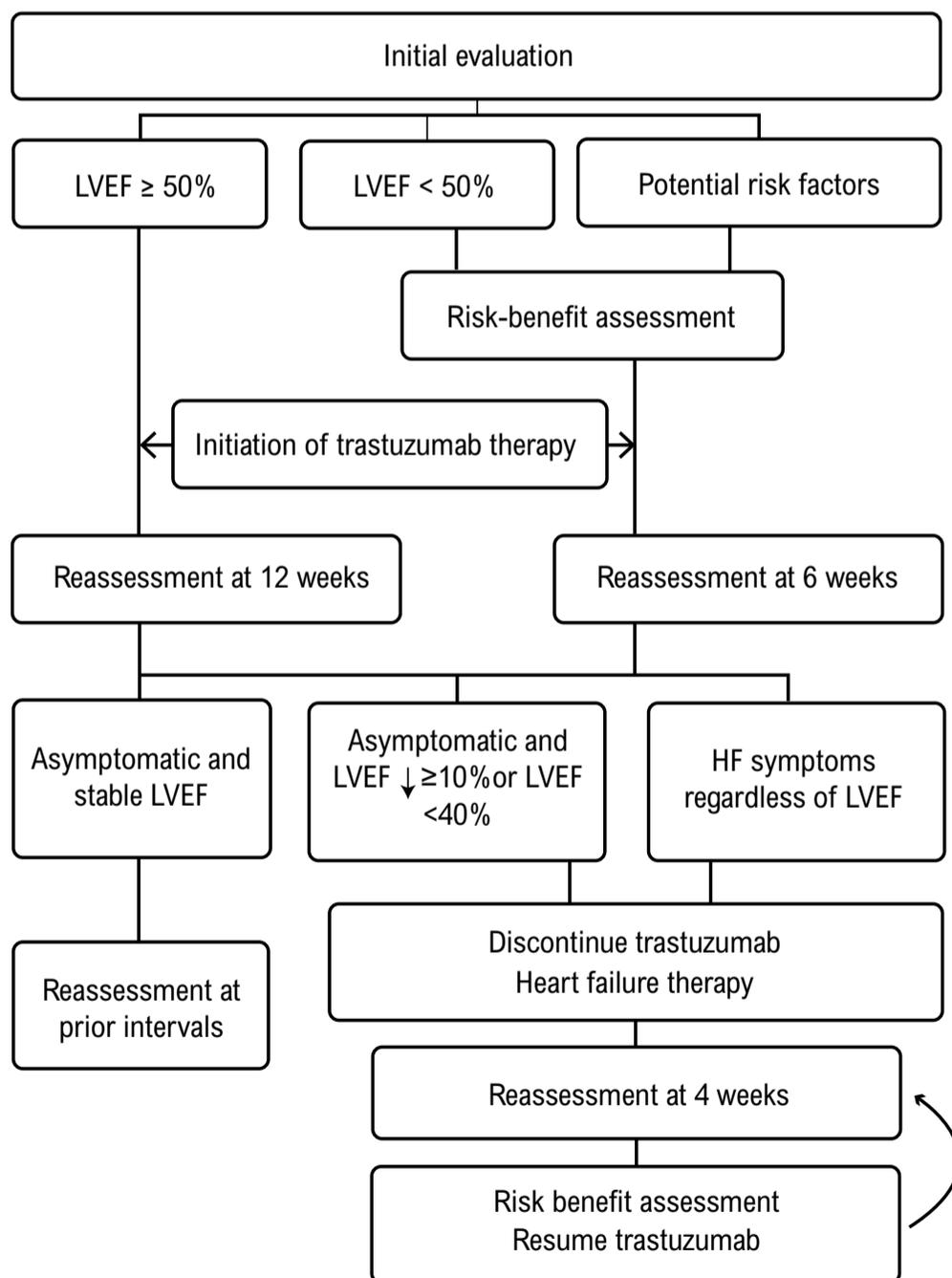
BIB

RES

ANE

- Los factores de riesgo para la cardiotoxicidad por trastuzumab son: el uso concomitante con antraciclinas, la hipertensión, la edad > 50 años, una disfunción cardíaca previa y un índice de masa corporal superior a 25.
- **La combinación de trastuzumab con antraciclinas convencionales no se recomienda, por el alto riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, que puede llegar hasta el 16 % (208).**
- Debe realizarse una adecuada valoración previa al tratamiento y durante el mismo con ecocardiografía cada 12 semanas y biomarcadores (troponina y proBNP) (figura 42).

Figura 42. Monitorización recomendada durante el tratamiento con trastuzumab (614).



LVEF: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

Pertuzumab

- **La combinación de pertuzumab con trastuzumab no aumenta el riesgo de cardiotoxicidad (432).**

TDM-1

- Los datos del estudio EMILIA, que compara TDM-1 con lapatinib capecitabina en CM metastásico HER2 positivo tratados previamente con trastuzumab, muestran que solo un 1,7 % de las pacientes en el grupo de T-DM1 tuvieron una reducción de la FEVI, y que esta fue de grado 3 solo en el 0,2 % de las pacientes (615).

Tratamiento de la miocardiopatía

El tratamiento utilizado es el de la insuficiencia cardíaca por miocardiopatía de otras causas, ya que no existen guías concretas para el tratamiento de la disfunción cardíaca producida por fármacos antineoplásicos. En pacientes con FEVI deprimida, asintomática o sintomática, debe tratarse con beta-bloqueadores e IECA para evitar la IC clínica (601).

TOXICIDAD NEUROLÓGICA DEL PACLITAXEL

La toxicidad neurológica más frecuente del paclitaxel es una neuropatía sensitiva limitante de dosis que afecta predominantemente a la sensibilidad térmica y dolorosa, además de la vibratoria y posicional (60 %), aunque puede causar también una neuropatía motora.

- La manifestación más frecuente de la neuropatía sensitiva son las parestesias en manos y pies y la pérdida de reflejos. A medida que aumenta su severidad, produce ataxia y torpeza de manos que interfiere con las actividades de la vida diaria.
- La neuropatía motora afecta a los músculos proximales.
- Tras completar el tratamiento, 1/3 de las pacientes mejoran en un período de cuatro a seis meses; sin embargo, en otras puede persistir.
- Hasta en el 80 % de las pacientes tiene síntomas más allá de los dos años de completar el tratamiento.
 - La escala de valoración de toxicidad neurológica más utilizada es la del [NCTCAE](#) y, específicamente, la subescala de toxicidad neurológica sensitiva.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar una neuropatía por paclitaxel?

- Neuropatía previa.
- Dosis acumulada (1000 mg/m²) (616).
- Esquema de administración. Aunque los estudios que comparan paclitaxel **semanal con cada tres semanas describen una mayor toxicidad con la administración** semanal (617, 618), los datos de un metaanálisis de siete ensayos aleatorizados que comparan la administración semanal de docetaxel y paclitaxel con la trisemanal no encuentran diferencias en la incidencia de neuropatía (619).
- El efecto de la duración de la infusión en la incidencia de neuropatía tampoco está claro; hay estudios que muestran mayor incidencia de toxicidad neurológica con las infusiones largas en cáncer de mama (620), y sin embargo otros, en cáncer de ovario, no encuentran diferencias al comparar las infusiones de tres horas con las de 24.
- Síndrome de dolor agudo asociado a paclitaxel. Es una forma aguda de neuropatía que se manifiesta con artralgiyas, mialgiyas, entumecimiento y hormigueo. Comienza dos o tres días después del tratamiento y suele durar de cuatro a cinco días. Su aparición se relaciona con la neuropatía inducida por paclitaxel (621).
- Variabilidad interindividual, *Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs).
- No se ha demostrado que la diabetes y la neuropatía periférica idiopática sean factores de riesgo para desarrollar una neuropatía por paclitaxel.



¿Hay algún tratamiento para prevenir la neuropatía por paclitaxel? La neuropatía por paclitaxel ¿tiene tratamiento?

- Sobre la base de la evidencia, no hay ningún tratamiento que prevenga esta neuropatía (622).
- Para el tratamiento de la misma puede utilizarse la duloxetina (623).

LINFEDEMA (558, 559)

- La incidencia de linfedema en supervivientes de cáncer de mama varía entre un 5 y un 40 %.
- La incidencia más alta se produce en las pacientes en las que se practicó un vaciamiento axilar y que recibieron radioterapia. En las pacientes en las que solo se hizo biopsia de ganglio centinela, la incidencia de linfedema es de un 5 % (624, 625).
- Es fundamental informar adecuadamente a las pacientes que han sido sometidas a una linfadenectomía axilar y/o radioterapia sobre las medidas para prevenir el linfedema (**Tabla 97**).
- El inicio suele ser insidioso y progresivo aunque, en algunos casos, el debut puede ser brusco, en relación con una infección, un traumatismo o la picadura de un insecto.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

- El diagnóstico es fundamentalmente clínico.
- Cuando se detecte un linfedema tras varios años desde la cirugía, sin un trauma previo, habrá que descartar como primera causa una recaída locorregional.
- La principal complicación del linfedema son las infecciones cutáneas.
- El tratamiento del linfedema consiste en la terapia física descongestiva (drenaje linfático, cinesiterapia, vendajes compresivos). La cirugía se reserva para casos muy seleccionados.
- Los diuréticos no son útiles en el tratamiento del linfedema (626, 627).

Tabla 97. Medidas para la prevención del linfedema. *Adaptada de Droz J. et al. (627).*

1. Evitar inyecciones, administraciones intravenosas
2. Evitar heridas, quemaduras o picaduras
3. Evitar las mangas y accesorios ajustados

TOXICIDAD COGNITIVA

- Entre un 16 y un 75 % de las pacientes que reciben quimioterapia refieren algún tipo de déficit cognitivo durante la misma (628).
- Los déficits cognitivos en pacientes con CM tratadas previamente con quimioterapia son de poca magnitud al cabo de seis meses de la finalización del tratamiento, y se centran en habilidades verbales y visoespaciales (629).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

EXTRAVASACIONES Y TOXICIDADES POR FÁRMACO

Extravasación y efectos adversos (Apartado *Policies & Procedures* en: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/systemic-therapy>)

Tabla 98. Clasificación de los citostáticos más utilizados en el tratamiento del cáncer de mama según su capacidad de daño tisular tras su extravasación. *Basada en Conde-Estévez D. et al. (630).*

Vesicantes	Irritantes	No agresivos
Doxorrubicina	Irritantes de alto riesgo	Anticuerpos monoclonales
Epirubicina	Docetaxel	Carboplatino ²
Mitoxantrona	Doxorrubicina liposomal pegilada	Metotrexato
Paclitaxel	Irritantes de bajo riesgo	
Vinorelbina	Ciclofosfamida ¹	
	Doxorrubicina liposomal no pegilada	
	Fluorouracilo	
	Gemcitabina	

¹En gran cantidad podría ser vesicante/irritante

²Según su mecanismo de acción o características fisicoquímicas o estudios animales, sin casos ni estudios descritos en seres humanos.



¿Qué hacer ante una extravasación?

En el caso de sospechar una extravasación, se adoptará inmediatamente una serie de **medidas iniciales generales** y, después, se aplicará un tratamiento específico, si lo hubiera.

- En primera instancia, se deberá parar la infusión
- Aspirar a través de la aguja de infusión el posible fármaco residual del espacio extravascular
- Retirar la aguja
- Mantener la extremidad elevada

Las **medidas específicas** pueden comprender medidas físicas, como la aplicación local de frío o calor seco, y/o tratamiento farmacológico, como el uso de antídotos, según el caso. En caso de fracaso de estas medidas, se deberá valorar la intervención quirúrgica reparadora.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 99. Medidas específicas en la extravasación de los citostáticos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama. Basada en Conde-Estévez D. et al. (630).

Tabla 2 Resumen de medidas específicas en la extravasación de citostáticos según la evidencia actual				
Citostáticos	Condiciones	Medidas farmacológicas	Medidas físicas	Medidas adicionales
<i>Derivados del Pt</i>				
Cisplatino ¹⁰	>0,4 mg/ml	DMSO 90-99% tópico, 4 gotas/ 10 cm ² de superficie cutánea cada 8 h en el doble del área afectada durante 7-14 días. Dejar secar al aire sin vendajes	Frío local durante 1 hora repetido cada 8 h, tras la aplicación de DMSO, durante 3 días.	
<i>Antraciclinas</i>				
Doxorubicina Daunorubicina Epirubicina Idarubicina ^{10,22,33}	- Extravasación confirmada de volumen > 5 mL 0 - Sospecha de extravasación de volumen > 10 mL 0 - Extravasación a través de vía central	Dexrazoxano ^b IV en perfusión de 1-2 h una vez al día durante 3 días en el brazo contralateral. Dosis diarias: 1.000, 1.000 y 500 mg/m ² . 1ª dosis antes de 6 h post-extravasación, luego a las 24 y 48 h.	-	Si aparición de lesión: uso de GM-CSF 1 ml de GM-CSF (300 mg/l) diluido en 9 ml de suero fisiológico (solución de 30 mg/l). Administrar varias inyecciones en bordes de úlcera ³⁶
	Ninguna de las anteriores	DMSO 90-99% tópico, 4 gotas/ 10 cm ² de superficie cutánea cada 8 h en el doble del área afectada durante 7-14 días. Dejar secar al aire sin vendajes ¹⁰	Frío local durante 1h repetido cada 8 h tras la aplicación de DMSO, durante 3 días ¹⁰	
<i>Antraciclinas liposomales</i>				
Doxorubicina liposomal	-	DMSO 90-99% tópico, 4 gotas/ 10 cm ² de superficie cutánea cada 8 h en el doble del área afectada durante 7-14 días. Dejar secar al aire sin vendajes	Frío local durante 1h repetido cada 8 h tras la aplicación de DMSO, durante 3 días	-
<i>Alcaloides de la vinca</i>				
Vinorelbina	-	Hialuronidasa 250 U en 6 ml de suero fisiológico administradas en 6 punciones subcutáneas alrededor de la zona afectada	Calor moderado seco local durante 30 min tras la hialuronidasa. Alternativamente 15 minutos cada 6 horas por 2 días	-
<i>Taxanos</i>				
Paclitaxel Docetaxel ⁴⁹	-	Hialuronidasa 250 U en 6 ml de suero fisiológico administradas en 6 punciones subcutáneas alrededor de la zona afectada	Ninguna	-

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

^a Estudio de animales sin casos descritos en seres humanos

^b Savene® 20 mg/ml

1. Mader I, Furst-Weger P, Mader RM, Semenitz EI, Terkola R, Wassertheurer S. Extravasation of cytotoxic agents. Compendium for prevention and management. 2nd edition Austria: Springer; 2009.

7. Mateu J, Masso-Muniesa J, Clopes A, Odena E, Trullàs M. Consideraciones en el manejo de la extravasación de citostáticos. Farm Hosp. 1997;21:187-94.

10. Bertelli G, Gozza A, Forno GB, Vidili MG, Silvestro S, Venturini M, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. J Clin Oncol. 1995;13(11):2851-5.

22. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. Ann Oncol. 2007;18(3):546-50.

 33. National Extravasation Information System. Position Statement on dexrazoxane in the Treatment of Anthracycline Extravasation. UK, 2007 [citado 4 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.extravasation.org.uk/Dexrazoxane.htm>.

37. Madhavan S, Northfelt DW. Lack of vesicant injury following extravasation of liposomal doxorubicin. J Natl Cancer Inst. 1995;87(20):1556-7.

49. Bertelli G, Cafferata MA, Ardizzoni A, Gozza A, Rosso R, Dini D. Skin ulceration potential of paclitaxel in a mouse skin model in vivo. Cancer. 1997;79(11):2266-9.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

E. FERTILIDAD

¿Cómo estimar la reserva ovárica en las pacientes con cáncer de mama?

¿Qué factores influyen en la pérdida de la fertilidad y en la posibilidad de recuperación de la misma?

¿De qué técnicas disponemos para preservar la fertilidad en las pacientes con cáncer de mama?

¿El embarazo tras el tratamiento de un cáncer de mama es seguro?

Análisis del efecto de los tratamientos del cáncer de mama sobre la fertilidad y revisión de las técnicas disponibles para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer de mama.

La pérdida de la fertilidad es uno de los efectos secundarios que más preocupan a las mujeres jóvenes diagnosticadas de un cáncer de mama.

La información adecuada sobre este efecto secundario de los tratamientos por parte del oncólogo y el asesoramiento precoz, remitiéndolas a unidades especializadas de preservación de la fertilidad, es fundamental.



¿Cómo estimar la reserva ovárica en las pacientes con cáncer de mama?

- La amenorrea es generalmente el objetivo primario en la mayoría de los estudios porque es fácil de reportar, aunque es un predictor imperfecto del riesgo de infertilidad.
- La estimación de la reserva ovárica de una mujer es difícil de determinar. Se realiza a través de marcadores de reserva ovárica, como el recuento de folículos antrales y los niveles de hormona antimulleriana (HAM), siendo el valor predictivo de gestación de estos marcadores incierto.
- El significado de la HAM antes de un tratamiento gonadotóxico y su correlación con los niveles posteriores y con el riesgo de fallo ovárico es controvertido, siendo necesarios más estudios que lo corroboren.

¿Qué factores influyen en la pérdida de la fertilidad y en la posibilidad de recuperación de la misma?

El porcentaje de infertilidad y su recuperación depende de (631):

- Edad
- Estado de fertilidad antes del tratamiento
- Tipo de quimioterapia y dosis recibida

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Gonadotoxicidad de los tratamientos del cáncer de mama

Tabla 100. Riesgo de esterilidad asociado a los tratamientos del cáncer de mama. Tabla elaborada por el autor y basada en Poorvu et al. 2019 (632).

Riesgo bajo (<25 % disminución de la probabilidad de embarazo o aumento del riesgo de infertilidad)
Riesgo intermedio (25-75 % disminución de la probabilidad de embarazo o aumento del riesgo de infertilidad)
Riesgo alto (>75 % disminución de la probabilidad de embarazo o aumento del riesgo de infertilidad)

Tratamiento	Impacto en la fertilidad
AC x 4 en mujeres menores de 40	amenorrea
AC- T en mujeres menores de 40	amenorrea
AC x 4 en mujeres mayores de 40	amenorrea
AC -T en mujeres mayores de 40	amenorrea
FEC, FAC en mujeres menores de 30	amenorrhea
FEC, FAC en mujeres entre 30-39	amenorrea
Cisplatín > 600 mg/m ²	amenorrea
Cisplatín < 600 mg/m ²	amenorrea
Carboplatín	amenorrea
Tamoxifen	Embarazo/amenorrhea
TC, TAC	amenorrea
Trastuzumab	amenorrea
HCT conditioning (chemotherapy and/or TBI)	Pregnancy/gonadal insuficiency
Pelvic radiation	Pregnancy/gonadal insuficiency
Ifosfamida	amenorrhea
Actinomicina D	amenorrhea
Metotrexate	amenorrhea



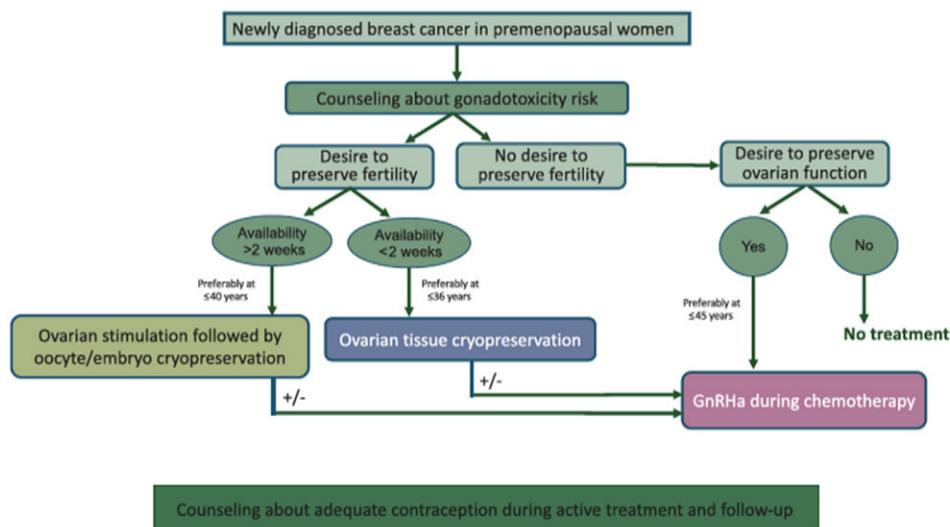
¿De qué técnicas disponemos para preservar la fertilidad en las pacientes con cáncer de mama?

Existen diferentes métodos y técnicas descritos en la literatura para preservar la fertilidad en pacientes jóvenes con CM. Cada método tiene ventajas e inconvenientes relacionados con sus tasas de éxito, el tiempo que se puede retrasar el tratamiento, la necesidad de estimulación ovárica, la necesidad de esperma y el riesgo de reintroducir células malignas.

- La vitrificación de ovocitos es la técnica de elección para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer de mama si se dispone de tiempo para la estimulación ovárica. No se ha observado un aumento del riesgo de recurrencia tras la estimulación ovárica con gonadotrofinas y letrozol (633).

- La criopreservación de corteza ovárica se indicaría en aquellos casos en los que no se dispone de tiempo para la estimulación. Si se sospecha de un cáncer hereditario, la utilización de esta técnica es más controvertida.
- Las principales sociedades médicas [American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO) y Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)] no recomiendan la aplicación de agonistas de la GnRH como única técnica de preservación de fertilidad (634, 635, 636) dada la insuficiente evidencia en cuanto a su efectividad. Aunque sí puede ser una opción en pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales negativos en las que no se contemplen otras técnicas según los datos del ensayo POEMS (637).
- La hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama no compromete la fertilidad, pero la duración de esta hace que algunas pacientes no tengan posibilidades de embarazo tras finalizarla. Los resultados del estudio POSITIVE, que analiza si interrumpir temporalmente la terapia endocrina adyuvante con el fin de quedar embarazada aumenta el riesgo de recaída en pacientes jóvenes con cáncer de mama luminal, dilucidará si es posible utilizar esta estrategia (638).

Figura 43. Algoritmo de preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama. Basada en Gardino S.L. et al. (639).



¿El embarazo tras el tratamiento de un cáncer de mama es seguro?

El embarazo no aumenta el riesgo de recaída o mortalidad en las pacientes con cáncer de mama, independientemente del status de los receptores hormonales (640).

CAPÍTULO 9. SEGUIMIENTO Y HÁBITOS DE VIDA

A. SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO ADYUVANTE



¿Qué pruebas deben pedirse en el seguimiento del cáncer de mama?

¿Cuál debe ser la periodicidad de las visitas de seguimiento?

¿Hasta cuándo debe hacerse seguimiento de las pacientes con cáncer de mama?

Revisión de la evidencia sobre el beneficio del seguimiento tras el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, pruebas que deben solicitarse y hasta cuándo debe mantenerse el seguimiento.

- Los objetivos del seguimiento en las pacientes sometidas a un tratamiento primario para el cáncer de mama con intención curativa son:
 - Detectar de forma precoz las recaídas
 - Control de los efectos secundarios de los tratamientos administrados
 - Fomentar hábitos de vida saludables
- Los médicos que se hagan cargo del seguimiento de las pacientes con cáncer de mama deben educarlas sobre los síntomas de alarma (aparición de lesiones en la cicatriz de mastectomía o en la mama, aparición de ganglios aumentados de tamaño, dolor óseo, disnea, dolor torácico o dolor de cabeza) ante una posible recaída, para que consulten.
- En las visitas de seguimiento debe hacerse una anamnesis detallada para descartar signos o síntomas de recaída, detectar efectos secundarios del tratamiento mientras lo reciban, efectos secundarios tardíos y segundas neoplasias.
- Las visitas de seguimiento también deben servir para valorar la adherencia a los tratamientos adyuvantes, asegurar una adecuada reincorporación a la vida laboral y fomentar hábitos de vida saludables (641).
- En las visitas de seguimiento se realizará una exploración física que deberá incluir las glándulas mamarias y cadenas ganglionares.

VER RESUMEN

9. Seguimiento y hábitos de vida

a) Objetivos del seguimiento tras tratamiento adyuvante



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



? ¿Qué pruebas deben pedirse en el seguimiento del cáncer de mama?

PRUEBAS DE SEGUIMIENTO

- El seguimiento exhaustivo no ha demostrado detectar antes las recaídas o aumentar la supervivencia, y no se recomienda en ninguna guía de práctica clínica (642).

El uso de analíticas, marcadores tumorales, rastreo óseo, radiografías de tórax, ecografías hepáticas, TAC, RNM o PET no está recomendado en el seguimiento de rutina del cáncer de mama si la paciente no refiere ningún signo o síntoma de sospecha de recaída.

- El seguimiento con mamografías ha demostrado una reducción del riesgo de mortalidad en todas las edades (643-645).
- El objetivo del seguimiento con mamografías es detectar las recaídas ipsilaterales en pacientes con cirugía conservadora (646) y el cáncer de mama contralateral (647).
- Las mamografías se realizarán una vez al año. En las pacientes con cirugía conservadora se realizarán a partir de los seis meses de haber finalizado la radioterapia.

VISITAS DE SEGUIMIENTO

? ¿Cuál debe ser la periodicidad de las visitas de seguimiento?

- Las guías ASCO recomiendan visitas cada tres o seis meses los tres primeros años, cada seis o 12 meses en el cuarto y quinto año y de forma anual después del quinto año (648).

? ¿Hasta cuándo debe hacerse seguimiento de las pacientes con cáncer de mama?

- El control anual con mamografía se mantendrá a lo largo del tiempo siempre que la paciente tenga un buen/aceptable estado de salud, porque estas pacientes, a diferencia de la población sana que se somete a mamografías bianuales en las campañas de cribado, tienen una probabilidad de desarrollar una recidiva local o un segundo tumor del 5-10 % en los 10 años siguientes al tratamiento, y este exceso de riesgo se mantiene durante toda su vida (649).
- Estos aspectos se individualizarán en función de la edad y estado funcional de la paciente.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Tabla 101. Recomendaciones de seguimiento en las pacientes con cáncer de mama. *Adaptada de Lash T.L. et al, Grunfeld E. et al. (645, 647).*

¿Qué pedir?	Periodicidad visitas
MAMOGRAFÍA ANUAL REVISIÓN GINECOLÓGICA anual si tamoxifeno FEVI si trastuzumab adyuvante o antraciclinas Densitometría ósea y cada dos años durante inhibidores de aromatasa o tamoxifeno en premenopaúsicas PERFIL DE LÍPIDOS si hormonoterapia	1.º año cada 4 meses, 2.º-5.º año cada 6 meses, a partir de 5.º año, anual

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

B. HÁBITOS DE VIDA SALUDABLE

¿Qué hábitos de vida debemos fomentar en las pacientes con cáncer de mama?

¿Qué hábitos de vida debemos fomentar en las pacientes con cáncer de mama?

[Código Europeo Contra El Cáncer](#)

- **Evitar el sobrepeso.** El aumento de peso en las pacientes que han padecido un cáncer de mama se ha correlacionado con una peor respuesta al tratamiento y con un mayor riesgo de recidiva (650).
- **Dieta saludable.** El consumo de alimentos siguiendo el patrón de la dieta mediterránea (rica en verduras, fruta, aceite de oliva, pescado y legumbres, y bajo consumo de productos grasos, carne roja, embutidos, dulces y bebidas azucaradas) puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama hasta en un 30 %. Por el contrario, la dieta occidental es la más perjudicial para desarrollar cáncer de mama (651).
- **Hacer ejercicio físico.** Múltiples estudios observacionales han demostrado que las mujeres que realizan ejercicio físico moderado después del cáncer de mama tienen mejores pronósticos que las que tenían menor actividad. Una revisión de ocho estudios observacionales prospectivos demostró una reducción de riesgo del 30-50 % de muerte por cáncer de mama en las mujeres que hacían ejercicio frente a las que no lo hacían (652-654). Parece que el beneficio es para todo tipo de ejercicio; no hay datos para decir que un tipo es mejor que otro.
- **No fumar.** Datos de estudios observacionales muestran que, en comparación con las pacientes que nunca han fumado, las pacientes fumadoras tienen el dobl de riesgo de morir por cáncer de mama (HR 2,01; IC 95 %; 1,27-3,18) (655, 656).
- **Moderar el consumo de alcohol (657).**

VER RESUMEN

9. Seguimiento y hábitos de vida
b) Hábitos de vida saludables



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

BIBLIOGRAFÍA

1. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1123-32.
2. Canadian Task Force on Preventive Health C, Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ.* 2011;183(17):1991-2001.
3. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD001877.
4. Force USPST. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):716-26, W-236.
5. Independent UKPoBCS. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380(9855):1778-86.
6. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1203-10.
7. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology.* 2013;266(1):104-13.
8. Dang PA, Freer PE, Humphrey KL, Halpern EF, Rafferty EA. Addition of tomosynthesis to conventional digital mammography: effect on image interpretation time of screening examinations. *Radiology.* 2014;270(1):49-56.
9. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 2004;351(5):427-37.
10. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2016;27(suppl 5):v103-v10.
11. Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;164(4):279-96.
12. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(1):16-33.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Screening and Diagnosis Version 1.2016.
14. ASCO Perspective on Mammography Screening for Breast Cancer February 13, 2014. Available at: <https://www.asco.org/advocacy-policy/asco-in-action/asco-perspective-mammography-screening-breast-cancer>. Last accessed: Mar 2017.
15. Villaume K, Blanc M, Gouysse G, Walter T, Couderc C, Nejari M, et al. VEGF secretion by neuroendocrine tumor cells is inhibited by octreotide and by inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Neuroendocrinology.* 2010;91(3):268-78.
16. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013 [Available from: www.acr.org].
17. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1296-316.
18. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, 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(10):1072-8.
19. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
20. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013;24 Suppl 6:vi7-23.
21. Qureshi A, Pervez S. Allred scoring for ER reporting and it's impact in clearly distinguishing ER negative from ER positive breast cancers. *JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association.* 2010;60(5):350-3.
22. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013.
23. Polley MY, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(24):1897-906.
24. Polley MY, Leung SC, Gao D, Mastropasqua MG, Zabaglo LA, Bartlett JM, et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2015;28(6):778-86.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

25. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis PA, Lacroix-Triki M, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):559-69.
26. Colomer R, Aranda-Lopez I, Albanell J, Garcia-Caballero T, Ciruelos E, Lopez-Garcia MA, et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(7):815-26.
27. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2019;30(8):1194-220.
28. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
29. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1168-76.
30. Garcia-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, Palomo AG, Gonzalez-Farre X, Margeli M, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):939-45.
31. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25-32.
32. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(24):6100-10.
33. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(6):410-25.
34. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983;52(9):1551-7.
35. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-21.
36. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):476-88.
37. Andre F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1956-64.
38. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(16):1816-37.
39. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andretta C, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(2):263-6.
40. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
41. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills MA, Anderson MJ, Kobayashi Y, et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol*. 2015;1(7):943-51.
42. Walker LC, Fredericksen ZS, Wang X, Tarrell R, Pankratz VS, Lindor NM, et al. Evidence for SMAD3 as a modifier of breast cancer risk in BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(6):R102.
43. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(14):1094-8.
44. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8469-76.
45. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, Antoniou AC, Peock S, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3091-9.
46. Llorca G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teule A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):956-61.
47. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(8):1197-207.
48. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*. 2014;143(3):579-86.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

49. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.
50. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80-7.
51. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567-75.
52. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33.
53. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2014;27(1):43-53.
54. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):297-305.
55. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75.
56. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-10.
57. Román Guindo A, Martí Álvarez C, Hardisson Hernández D, de Santiago García FJ, Sánchez Méndez JI. Evaluación de la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en mama y axila según los fenotipos moleculares del cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science*. 2016;29(3):120-4.
58. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2694-702.
59. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Academic radiology*. 2009;16(5):551-63.
60. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):549-55.
61. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-61.
62. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18.
63. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258-64.
64. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. *Lancet*. 2000;355(9217):1757-70.
65. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am*. 2000;6(1):28-33.
66. Buchholz TA, Somerfield MR, Griggs JJ, El-Eid S, Hammond ME, Lyman GH, et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1502-6.
67. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010;46(18):3219-32.
68. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):553-64.
69. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Practical radiation oncology*. 2016;6(5):287-95.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

70. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, Blankenship SA, Hecht EM. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3241-9.
71. Ebctcg, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-35.
72. van de Water W, Bastiaannet E, Scholten AN, Kiderlen M, de Craen AJ, Westendorp RG, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):786-94.
73. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM, investigators PI. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266-73.
74. NSABP Foundation Inc. A Randomized Phase III Clinical Trial Evaluating Post-Mastectomy Chestwall and Regional Nodal XRT and Post-Lumpectomy Regional Nodal XRT in Patients With Positive Axillary Nodes Before Neoadjuvant Chemotherapy Who Convert to Pathologically Negative Axillary Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [cited 2017 Apr 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01872975>.
75. Alliance for Clinical Trials in Oncology. A Randomized Phase III Trial Comparing Axillary Lymph Node Dissection to Axillary Radiation in Breast Cancer Patients (cT1-3 N1) Who Have Positive Sentinel Lymph Node Disease After Neoadjuvant Chemotherapy. *ClinicalTrials.gov* [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2017 Oct 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>.
76. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):412-9.
77. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47-56.
78. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*. 2018;8(3):145-52.
79. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1086-94.
80. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, Herchek HA, Nalepinski DC, Kapadia NS. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast cancer research and treatment*. 2017;162(3):409-17.
81. Zhou ZR, Mei X, Chen XX, Yang ZZ, Hou J, Zhang L, et al. Systematic review and meta-analysis comparing hypofractionated with conventional fraction radiotherapy in treatment of early breast cancer. *Surgical oncology*. 2015;24(3):200-11.
82. Marta GN, Macedo CR, Carvalho Hde A, Hanna SA, da Silva JL, Riera R. Accelerated partial irradiation for breast cancer: systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):42-9.
83. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. *Breast carcinoma. Risk and detection*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1989.
84. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-88.
85. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1652-62.
86. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2381-91.
87. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9922):1041-8.
88. Pieri A, Harvey J, Bundred N. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: Can the evidence guide practice? *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):546-53.
89. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *American journal of surgery*. 2003;186(4):337-43.
90. Bartlett JM, Nofech-Moses S, Rakovitch E. Ductal carcinoma in situ of the breast: can biomarkers improve current management? *Clinical chemistry*. 2014;60(1):60-7.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

91. Lari SA, Kuerer HM. Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. *Journal of Cancer*. 2011;2:232-61.
92. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):627-37.
93. Molinaro AM, Sison JD, Ljung BM, Tlsty TD, Kerlikowske K. Risk prediction for local versus regional/metastatic tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis treated by lumpectomy. *Breast cancer research and treatment*. 2016;157(2):351-61.
94. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Narod S, Thiruchelvam D, Saskin R, et al. HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer*. 2012;106(6):1160-5.
95. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(10):701-10.
96. Rutter CE, Park HS, Killelea BK, Evans SB. Growing Use of Mastectomy for Ductal Carcinoma-In Situ of the Breast Among Young Women in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2378-86.
97. Ashfaq A, McGhan LJ, Pockaj BA, Gray RJ, Bagaria SP, McLaughlin SA, et al. Impact of breast reconstruction on the decision to undergo contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2934-40.
98. Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Highlights from the 14(th) St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:518.
99. Francis AM, Haugen CE, Grimes LM, Crow JR, Yi M, Mittendorf EA, et al. Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4270-9.
100. King MT, Link EK, Whelan TJ, Olivotto IA, Kunkler I, Westenberg AH, et al. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):685-98.
101. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2155-64.
102. Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2010;2010(41):162-77.
103. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5319-24.
104. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3938-44.
105. McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):709-15.
106. McCormick B, Winter KA, Woodward W, Kuerer HM, Sneige N, Rakovitch E, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol*. 2021;39(32):3574-82.
107. Lebeau A, Kühn T. Updates in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(1):49-58.
108. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI, Soares FV, Leon PG, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiation oncology*. 2007;2:28.
109. Group EBCC, Group ER, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3381-7.
110. Bremer T, Whitworth PW, Patel R, Savala J, Barry T, Lyle S, et al. A Biological Signature for Breast Ductal Carcinoma In Situ to Predict Radiotherapy Benefit and Assess Recurrence Risk. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2018;24(23):5895-901.
111. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268-73.
112. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9169):1993-2000.
113. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB. Primary results, NRG Oncology/NSABP B-35. 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA500. Presented May 30, 2015.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

114. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73.
115. Berry DA, Iversen ES, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol*. 2002;20(11):2701-12.
116. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC, et al. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *Br J Cancer*. 2014;110(2):535-45.
117. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):67-75.
118. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(4):283-90.
119. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(9):727-37.
120. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol*. 2019;37(19):1629-37.
121. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer prevention research*. 2010;3(6):696-706.
122. Narod SA. Tamoxifen Chemoprevention--End of the Road? *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1033-4.
123. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2942-62.
124. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1508-16.
125. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778-85.
126. Azim HA, Jr., Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(3):647-54.
127. Sormani MP. Modeling the distribution of new MRI cortical lesions in multiple sclerosis longitudinal studies by Sormani MP, Calabrese M, Signori A, Giorgio A, Gallo P, De Stefano N [PLoS One 2011;6(10):e26712. Epub 2011 October 20]. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(3):108.
128. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
129. Wang-Lopez Q, Chalabi N, Abrial C, Radosevic-Robin N, Durando X, Mouret-Reynier MA, et al. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;95(1):88-104.
130. Fei F, Messina C, Slaets L, Chakiba C, Cameron D, Bogaerts J, et al. Tumour size is the only predictive factor of distant recurrence after pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancers: a sub-study of EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(3):301-9.
131. Zhao Y, Dong X, Li R, Ma X, Song J, Li Y, et al. Evaluation of the pathological response and prognosis following neoadjuvant chemotherapy in molecular subtypes of breast cancer. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1511-21.
132. Sparano JA, Gray RJ, Makower DE, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2005-14.
133. Geisler J, Smith I, Miller W. Presurgical (neoadjuvant) endocrine therapy is a useful model to predict response and outcome to endocrine treatment in breast cancer patients. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2012;131(3-5):93-100.
134. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(12):3069-74.
135. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino J, Wolmark N, et al. Abstract S1-11: Meta-analysis Results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer research*2012. p. S1-11-S1-.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

136. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2008;371(9606):29-40.
137. Opdam M, van der Noort V, Kleijn M, Glas A, Mandjes I, Kruger D, et al. Avoid systemic overtreatment of postmenopausal breast cancer patients with ultralow MammaPrint result. *ESMO Virtual Congress 2020* 2020.
138. Michalides R, van Tinteren H, Balkenende A, Vermorken JB, Benraadt J, Huldij J, et al. Cyclin A is a prognostic indicator in early stage breast cancer with and without tamoxifen treatment. *Br J Cancer*. 2002;86(3):402-8.
139. Lopes Cardozo J, Drukker C, Schmidt M, van 't Veer L, Glas A, Witteveen A, et al. Outcome of patients with an ultralow risk 70-gene signature in the MINDACT trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):500-.
140. Cardoso F, van 't Veer L, Poncet C, Lopes Cardozo J, Delalogue S, Pierga J-Y, et al. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):506-.
141. Cardoso F. MINDACT (EORTC 10041/BIG3-04): Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Group News*. 2020.
142. Postmenopausal Women with HR+/HER2- Early Breast Cancer, 1-3 Positive Nodes, and a Low Risk of Recurrence Can Safely Forego Chemotherapy. *The oncologist*. 2021;26 Suppl 2:S11-S2.
143. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98.
144. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84.
145. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46.
146. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18.
147. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37.
148. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(2):e88238.
149. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255-69.
150. Noordhoek I, Treuner K, Putter H, Zhang Y, Wong J, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR(+) Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2021;27(1):311-9.
151. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(2):355-61.
152. Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. 'Nolvadex' Adjuvant Trial Organisation. *Br J Cancer*. 1988;57(6):608-11.
153. (EBCTCG) EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-717.
154. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
155. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):509-18.
156. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365(9453):60-2.
157. Breast International Group 1-98 Collaborative G, Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2747-57.
158. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9762):321-31.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

159. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7(12):991-6.
160. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(19):1793-802.
161. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(17):1262-71.
162. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(24):1845-53.
163. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1965-71.
164. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
165. Davis C, Pan H, Godwin J, Gray R, Peto R. 10 v 5 years of adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+ disease. Effects on outcome in the first and in the second decade after diagnosis. *San Antonio Breast Cancer Conference: S1-2.* 2012.
166. Gray R, Rea D, Handley K, Bowden S, Perry P, Earl H, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. 2013 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5).
167. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, et al. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2772-9.
168. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432-44.
169. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. -Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2015;26(8):1533-46.
170. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):55-65.
171. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016.
172. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):44-53.
173. Fujii T, Le Du F, Xiao L, Kogawa T, Barcenas CH, Alvarez RH, et al. Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1311-8.
174. Hart CD, Sanna G, Siclari O, Biganzoli L, Di Leo A. Defining optimal duration and predicting benefit from chemotherapy in patients with luminal-like subtypes. *Breast.* 2015;24 Suppl 2:S136-42.
175. Gandhi S, Fletcher GG, Eisen A, Mates M, Freedman OC, Dent SF, et al. Adjuvant chemotherapy for early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol.* 2015;22(Suppl 1):S82-94.
176. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
177. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006;295(14):1658-67.
178. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2014;32(20):2142-50.
179. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1177-83.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

180. Kim HA, Seong MK, Kim EK, Kang E, Park S, Hur MH, et al. Evaluation of the Survival Benefit of Different Chemotherapy Regimens in Patients with T1-2N0 Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2015;18(3):271-8.
181. Lim S, Park SH, Park HK, Hur MH, Oh SJ, Suh YJ. Prognostic Role of Adjuvant Chemotherapy in Node-Negative (N0), Triple-Negative (TN), Medullary Breast Cancer (MBC) in the Korean Population. *PloS one*. 2015;10(11):e0140208.
182. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast cancer research and treatment*. 2015;151(2):251-9.
183. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Jr., Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3197-204.
184. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, Jr., et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3366-73.
185. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-8.
186. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83.
187. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4491-7.
188. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
189. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52.
190. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5685-92.
191. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6129-34.
192. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clinical breast cancer*. 2021;21(1):80-91 e7.
193. Tanaka K, Kawaguchi H, Nakamura Y, Taguchi K, Nishiyama K, Ohno S. Effect of HER2 status on risk of recurrence in women with small, node-negative breast tumours. *Br J Surg*. 2011;98(11):1561-5.
194. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5700-6.
195. Zhou Q, Yin W, Du Y, Lu J. For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures. *PloS one*. 2014;9(1):e83646.
196. Joerger M, Thurlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(1):17-23.
197. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134-41.
198. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-405.
199. Kramar A, Bachelot T, Madrange N, Pierga JY, Kerbrat P, Espié M, et al. Trastuzumab duration effects within patient prognostic subgroups in the PHARE trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(8):1563-70.
200. Pivot X, Romieu G, Bonnefori H. PHARE trial results comparing 6 to 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer. 2012 ESMO Congress. Abstract LBA5. Presented October 1, 2012.
201. Gelber R, Goldhirsch A, Piccart M. HERA Trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. 2012 ESMO Congress. Abstract LBA6. Presented October 1, 2012.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

202. Gonzalez-Angulo AM, Parinyanitikul N, Lei X, Mittendorf EA, Zhang H, Valero V, et al. Effect of adjuvant trastuzumab among patients treated with anti-HER2-based neoadjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2015;112(4):630-5.
203. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, et al. Ten-year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer patients. Presented at the 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2015; Abstract S5-04.
204. Cortes J, Ciruelos E, Perez-Garcia J, Albanell J, Garcia-Estevez L, Ruiz-Borrego M, et al. Contextualizing pertuzumab approval in the treatment of HER2-positive breast cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2020;83:101944.
205. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2020;80(4):Suppl.
206. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, Melichar B, Pivot X, Hillenbach C, et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(2):320-5.
207. Pivot X, Gligorov J, Muller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(10):1979-87.
208. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
209. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1231-8.
210. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-94.
211. von Minckwitz G. Preoperative therapy: what, when and for whom? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19 Suppl 5:v113-6.
212. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27-39.
213. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1747-9.
214. De Mattos-Arruda L, Shen R, Reis-Filho JS, Cortés J. Translating neoadjuvant therapy into survival benefits: one size does not fit all. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(9):566-79.
215. Mueller V. Prospective monitoring of circulating tumor cells in breast cancer patients treated with primary systemic therapy—A translational project of the German Breast Group study GeparQuattro. *ASCO 2007*. Abs 21085: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.21085.
216. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-37.
217. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer*. 1994;30A(5):645-52.
218. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2020;18(4):452-78.
219. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
220. Amezttoy K, Baslam M, Sanchez-Lopez AM, Munoz FJ, Bahaji A, Almagro G, et al. Plant responses to fungal volatiles involve global posttranslational thiol redox proteome changes that affect photosynthesis. *Plant, cell & environment*. 2019;42(9):2627-44.
221. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, Hunt KK, Dhingra K, Buchholz TA, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *American journal of surgery*. 1998;176(6):502-9.
222. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12(5):320-7.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

223. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-22.
224. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet.* 2021;397(10286):1750-69.
225. Asano Y. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC cancer.* 2017;17:888
226. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):40-50.
227. Korn EL, Sachs MC, McShane LM. Statistical controversies in clinical research: assessing pathologic complete response as a trial-level surrogate end point for early-stage breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2016;27(1):10-5.
228. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1796-804.
229. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. 2014.
230. Abdel-Fatah TM, Ball G, Lee AH, Pinder S, MacMilan RD, Cornford E, et al. Nottingham Clinico-Pathological Response Index (NPRI) after neoadjuvant chemotherapy (Neo-ACT) accurately predicts clinical outcome in locally advanced breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2015;21(5):1052-62.
231. Jebbink M, van Werkhoven E, Mandjes IA, Wesseling J, Lips EH, Vrancken Peeters MJ, et al. The prognostic value of the neoadjuvant response index in triple-negative breast cancer: validation and comparison with pathological complete response as outcome measure. *Breast cancer research and treatment.* 2015;153(1):145-52.
232. Salgado R, Denkert C, Campbell C, Savas P, Nuciforo P, Nucifero P, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):448-54.
233. Majewski IJ, Nuciforo P, Mitterpergher L, Bosma AJ, Eidtmann H, Holmes E, et al. PIK3CA mutations are associated with decreased benefit to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapies in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(12):1334-9.
234. Zardavas D, Phillips WA, Loi S. PIK3CA mutations in breast cancer: reconciling findings from preclinical and clinical data. *Breast cancer research : BCR.* 2014;16(1):201.
235. Lerebours F, Pulido M, Fourme E, Debled M, Becette V, Bonnefoi H, et al. Predictive factors of 5-year relapse-free survival in HR+/HER2- breast cancer patients treated with neoadjuvant endocrine therapy: pooled analysis of two phase 2 trials. *Br J Cancer.* 2020;122(6):759-65.
236. Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2014;9(12):e115103.
237. Hirata T, Shimizu C, Yonemori K, Hirakawa A, Kouno T, Tamura K, et al. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. *Br J Cancer.* 2009;101(9):1529-36.
238. Banys-Paluchowski M, Gruber IV, Hartkopf A, Paluchowski P, Krawczyk N, Marx M, et al. Axillary ultrasound for prediction of response to neoadjuvant therapy in the context of surgical strategies to axillary dissection in primary breast cancer: a systematic review of the current literature. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2020;301(2):341-53.
239. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology.* 2017;285(2):358-75.
240. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(6):335-43.
241. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):321-33.
242. De Los Santos JF, Cantor A, Amos KD, Forero A, Golshan M, Horton JK, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant systemic treatment for operable breast cancer. *Translational Breast Cancer Research Consortium trial 017. Cancer.* 2013;119(10):1776-83.
243. Weiss A, Lee KC, Romero Y, Ward E, Kim Y, Ojeda-Fournier H, et al. Calcifications on mammogram do not correlate with tumor size after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(10):3310-6.
244. Heil J, Kuerer HM, Pfob A, Rauch G, Sinn HP, Golatta M, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2020;31(1):61-71.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

245. Franceschini G. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in patients with pre-treatment node-positive: Recommendations to optimize the performance. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(1):216-7.
246. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al. Breast cancer version 3.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2014;12(4):542-90.
247. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, Jr., et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3960-6.
248. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *American journal of surgery.* 2016;212(5):969-81.
249. Balic M, Thomssen C, Wurstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel).* 2019;14(2):103-10.
250. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 2.2020. 2020.
251. Mamounas EP, White JR, Bandos H, Julian TB, Khan AJ, Shaitelman SE, et al. NSABP B-51/RTOG 1304: Randomized phase III clinical trial evaluating the role of postmastectomy chest wall and regional nodal XRT (CWRNRT) and post-lumpectomy RNRT in patients (pts) with documented positive axillary (Ax) nodes before neoadjuvant chemotherapy (NC) who convert to pathologically negative Ax nodes after NC. 2014 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS1141).
252. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2303-12.
253. Suleman K, Almalik O, Haque E, Mushtaq A, Badran A, Alsayed A, et al. Does the Timing of Surgery after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients Affect the Outcome? *Oncology.* 2020;98(3):168-73.
254. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2016.
255. Bellon JR, Wong JS, Burstein HJ. Should response to preoperative chemotherapy affect radiotherapy recommendations after mastectomy for stage II breast cancer? *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3916-20.
256. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kummel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast cancer research and treatment.* 2011;125(1):145-56.
257. Kim HS, Yoo TK, Park WC, Chae BJ. Potential Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node-Positive Luminal Subtype(-) Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2019;22(3):412-24.
258. Purushotham A, Pinder S, Cariati M, Harries M, Goldhirsch A. Neoadjuvant chemotherapy: not the best option in estrogen receptor-positive, HER2-negative, invasive classical lobular carcinoma of the breast? *J Clin Oncol.* 2010;28(22):3552-4.
259. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-8.
260. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1443-54.
261. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, Pizzuti L, Marinelli D, Capomolla E, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences.* 2020;21(10).
262. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(12):1475-85.
263. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110(2):244-54.
264. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(7):645-57.
265. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2019-27.
266. Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, Mauriac L, Fumoleau P, Brain E. Phase III trial (EORTC 10994/BIG 1-00) assessing the value of p53 using a functional assay to predict sensitivity to a taxane versus non taxane primary chemotherapy in breast cancer: final analysis. *The Lancet Oncology.* 2011;12(6):529-39.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

267. Bonnefoi H, Litière S, Piccart M, MacGrogan G, Fumoleau P, Brain E, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy is an independent predictive factor irrespective of simplified breast cancer intrinsic subtypes: a landmark and two-step approach analyses from the EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(6):1128-36.
268. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2474-81.
269. Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(6):1079-85.
270. Martinez-Lopez J, Teixeira H, Morgado M, Almagro M, Sousa AI, Villa F, et al. Participatory coastal management through elicitation of ecosystem service preferences and modelling driven by "coastal squeeze". *The Science of the total environment*. 2019;652:1113-28.
271. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022;20(6):691-722.
272. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clinical breast cancer*. 2002;3 Suppl 2:S69-74.
273. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1456-66.
274. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Braun M, Kuemmel S, Schumacher C, et al. Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy versus trastuzumab+endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer [abstract]. Abstracts from the 38th Annual SABCs. Dec. 8-12, 2015. S5-03.
275. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P, et al. WSG ADAPT - adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials*. 2013;14:261.
276. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(8):552-62.
277. Dowsett M, Ellis MJ, Dixon JM, Gluz O, Robertson J, Kates R, et al. Evidence-based guidelines for managing patients with primary ER+ HER2- breast cancer deferred from surgery due to the COVID-19 pandemic. *npj Breast Cancer*. 2020;6(1):21.
278. Heil J, Pfob A, Sinn HP, Rauch G, Bach P, Schaeffgen B, et al. SABCs 2019. Abstract GS5-03: Diagnosing residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients by image-guided vacuum-assisted breast biopsy: Results of a prospective multicenter trial. *Cancer research*. 2020;80(4):Suppl.
279. Tasoulis MK, Lee H, Yang W, Pope R, Krishnamurthy S, Kim S, et al. SABCs 2019. Abstract GS5-04: Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict the presence of residual cancer: A multi-institutional pooled analysis. *Cancer research*. 2020;80(4):Suppl.
280. Basik M, Cecchini RS, De Los Santos JF, Umphrey HR, Julian TB, Mamounas EP, et al. SABCs 2019. Abstract GS5-05: Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery. *Cancer research*. 2020;80(4):Suppl.
281. Vrancken Peeters MJTFD, van Loevezijn A, van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Loo CE, van Werkhoven E, et al. SABCs 2019. Abstract GS5-06: Towards omitting breast surgery in patients with a pathologic complete response after neoadjuvant systemic treatment: interim analysis of the MICRA trial (Minimally Invasive Complete Response Assessment). *Cancer research*. 2020;80(4):Suppl.
282. Toi M, Lee S-J, Lee ES, Ohtani S, Im Y-H, Im S-A, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04) [abstract]. Presented at the 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2015; Abstr S1-07.
283. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1049-60.
284. Golshan M, Loibl S, Wong SM, Houber JB, O'Shaughnessy J, Rugo HS, et al. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrightNess Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery*. 2020:e195410.
285. Biswas T, Efrid JT, Prasad S, Jindal C, Walker PR. The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy and pCR among patients with advanced stage triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(68):112712-9.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

286. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer (GeparSepto); GBG 69 [abstract]. Abstracts from the 37th Annual SABCs Dec. 9-13, 2014. S2-07.
287. Colleoni M. Neoadjuvant nab-paclitaxel in breast cancer: trial results and patient care. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):265-6.
288. Gianni L, Mansutti M, Anton A, Calvo L, Bisagni G, Bermejo B, et al. ETNA (Evaluating Treatment with Neoadjuvant Abraxane) randomized phase III study comparing neoadjuvant nab-paclitaxel (nab-P) versus paclitaxel (P) both followed by anthracycline regimens in women with HER2-negative high-risk breast cancer: A MICHELANGO study. 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 502).
289. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56.
290. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Krober S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1378-85.
291. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13-21.
292. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. Abstract S2-07: A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer (GeparSepto); GBG 69. *Cancer research.* 2015;75(9 Supplement):S2-07-S2-.
293. Schneeweiss A, Jackisch C, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, Schem C, et al. Survival analysis of the prospectively randomized phase III GeparSepto trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nab-paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer – GBG69. Presented at the 40th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, USA. December 5-9, 2017. Available from: <http://www.gbg.de/wAssets/docs/press/2017-GeparSepto-Presentation-SABCs.pdf>.
294. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):375-9.
295. Valero V. Carboplatin for early triple-negative breast cancer? *Lancet Oncol.* 2014;15(7):676-8.
296. Petrelli F, Coiru A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment.* 2014;144(2):223-32.
297. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Ponde NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2018;29(7):1497-508.
298. Nahleh Z, Botrus G, Dwivedi A, Jennings M, Nagy S, Tfayli A. Bevacizumab in the neoadjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol.* 2019;10(3):357-65.
299. Schmid P, Cortés J, Dent R, Pusztai L, McArthur HL, Kummel S, et al. KEYNOTE-522: Phase 3 study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). Presented en: ESMO Presidential Symposium II. *Annals of Oncology.* 2019;30(Suppl. 5).
300. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21.
301. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):676-84.
302. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.
303. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44-59.
304. Mittendorf EA, Harbeck N, Zhang H, Saji S, Jung KH, Patel S, et al. Abstract GS3-02: Patient-reported outcomes (PROs) from the Ph 3 IMpassion031 trial of neoadjuvant (NA) atezolizumab + chemo in early triple-negative breast cancer (eTNBC). *Cancer research.* 2021;81(4 Supplement):GS3-02.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

305. Hoesjmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001;411(6835):366-74.
306. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*. 2017;28(1):16-33.
307. Tung N, Arun B, Hacker MR, Hofstatter E, Toppmeyer DL, Isakoff SJ, et al. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol*. 2020;Jco1903292.
308. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509.
309. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, Adrada BE, Murthy RK, Damodaran S, et al. Neoadjuvant Talazoparib for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline BRCA Pathogenic Variant. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):388-94.
310. van Mackelenbergh M, Seither F, Möbus V, O'Shaughnessy J, Martin M, Joensuu H, et al. SABCs 2019. Abstract GS1-07. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy. A meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials including 15,457 patients. 2019.
311. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, Symmans WF, Park BH, Burnette BL, et al. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *J Clin Oncol*. 2021;39(23):2539-51.
312. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughhey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1317-25.
313. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2278-84.
314. Hoffmann-La Roche. A Multicenter, Multinational, Phase II Study to Evaluate Perjeta in Combination With Herceptin and Standard Neoadjuvant Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients With HER2-Positive, Locally Advanced, Inflammatory, or Early-Stage Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov* [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2016 Oct 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02132949>.
315. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(3):646-53.
316. Hoffmann-La Roche. A Multicenter, Open-label, Single-arm Study of a Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and a Taxane in First Line Treatment of Patients With HER2- Positive Advanced (Metastatic or Locally Recurrent) Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov* [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2016 Oct 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01572038>
317. Datko F, D'Andrea G, Dickler M, Goldfarb S, Theodoulou M, Lake D, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC). 2013 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 606).
318. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):115-26.
319. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2206-16.
320. Hoffmann-La Roche. A Randomized Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison of Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Placebo Versus Chemotherapy Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab as Adjuvant Therapy in Patients With Operable HER2-Positive Primary Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2016 Oct 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877>.
321. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

322. Diaz-Redondo T, Lavado-Valenzuela R, Jimenez B, Pascual T, Galvez F, Falcon A, et al. Different Pathological Complete Response Rates According to PAM50 Subtype in HER2+ Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Pertuzumab/Trastuzumab vs. Trastuzumab Plus Standard Chemotherapy: An Analysis of Real-World Data. *Frontiers in oncology*. 2019;9:1178.
323. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentje VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1630-40.
324. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(7):978-84.
325. Cortes J, Gebhart G, Ruiz Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Escrivá S, et al. Chemotherapy (CT) de-escalation using an FDG-PET/CT (F-PET) and pathological response-adapted strategy in HER2[+] early breast cancer (EBC): PHERGain Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):503-.
326. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Kuemmel S, et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET. *J Clin Oncol*. 2017;35(26):3046-54.
327. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(1):228-33.
328. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3676-85.
329. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84.
330. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2024-31.
331. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Grischke E, Augustin D, Kümmel S, et al. Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR- trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab + pertuzumab ± weekly paclitaxel in HER2+/HR- early breast cancer (EBC). 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 518).
332. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, Grischke EM, Augustin D, Kuemmel S, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Annals of Oncology*. 2017;28(11):2768-72.
333. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-28.
334. Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson LC, Baili P, Storm H, et al. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1170-81.
335. Hortobagyi G, Buzdar A. Locally advanced breast cancer: a review including the MD Anderson experience. In: Ragaz J, Ariel I, editors. *High-Risk Breast Cancer*. Berlin: Springer-Verlag; 1991. p. 382-415.
336. GEICAM (Grupo Español De Investigación En Cancer de Mama). Proyecto El Álamo III. Madrid2014. Available from: https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2017/04/Lib_El_AlamoIII_Anexo_I.pdf.
337. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the Breast: Ii. Criteria of Operability. *Annals of surgery*. 1943;118(5):859-70.
338. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *The oncologist*. 2003;8(6):521-30.
339. Woodward WA. Inflammatory breast cancer: unique biological and therapeutic considerations. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):e568-76.
340. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(13):966-75.
341. van Golen KL, Cristofanilli M. The Third International Inflammatory Breast Cancer Conference. *Breast cancer research : BCR*. 2013;15(6):318.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

342. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(3):515-23.
343. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
344. Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, Mehta RS, Anton-Culver H. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. *Breast cancer research : BCR*. 2009;11(1):R9.
345. van Uden DJ, van Laarhoven HW, Westenberg AH, de Wilt JH, Blanken-Peeters CF. Inflammatory breast cancer: an overview. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;93(2):116-26.
346. Abraham HG, Xia Y, Mukherjee B, Merajver SD. Incidence and survival of inflammatory breast cancer between 1973 and 2015 in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185(1):229-38.
347. Rosenbluth JM, Overmoyer BA. Inflammatory Breast Cancer: a Separate Entity. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(10):86.
348. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1997;40(4):321-9.
349. Harris EE, Schultz D, Bertsch H, Fox K, Glick J, Solin LJ. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1200-8.
350. Baldini E, Gardin G, Evagelista G, Prochilo T, Collecchi P, Lionetto R. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clinical breast cancer*. 2004;5(5):358-63.
351. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(20):4067-74.
352. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clinical breast cancer*. 2004;4(6):415-9.
353. Hurley J, Doliny P, Reis I, Silva O, Gomez-Fernandez C, Velez P, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1831-8.
354. Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, DeSilvio M, Salazar V, Spector N. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3248-55.
355. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Lucci A, Jr., et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clinical breast cancer*. 2003;4(5):348-53.
356. Veyret C, Levy C, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Kerbrat P, et al. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer*. 2006;107(11):2535-44.
357. Cheng YC, Rondon G, Yang Y, Smith TL, Gajewski JL, Donato ML, et al. The use of high-dose cyclophosphamide, carmustine, and thiotepa plus autologous hematopoietic stem cell transplantation as consolidation therapy for high-risk primary breast cancer after primary surgery or neoadjuvant chemotherapy. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2004;10(11):794-804.
358. Viens P, Palangie T, Janvier M, Fabbro M, Roche H, Delozier T, et al. First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response (PEGASE 02 trial). *Br J Cancer*. 1999;81(3):449-56.
359. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(12):1927-34.
360. Hortobagyi G, Singletary S, Strom E. *Treatment of Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
361. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):235-42.
362. Hidar S, Bibi M, Gharbi O, Tebra S, Trabelsi A, Korbi S, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer. *International journal of surgery*. 2009;7(3):272-5.
363. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1941-50.
364. Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, Cristofanilli M, Domain D, Singletary SE, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(2):474-84.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

365. Antón A, Solà I, Alba E, Barnadas A, Barrajón E, Blancas I, et al. Guía GEICAM de práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. 2015. Disponible en: <https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2016/06/GUIA-GEICAM-COMPLETA.pdf>.
366. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Edge SB, Farrar WB, et al. Metastatic breast cancer, version 1.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2012;10(7):821-9.
367. de Duenas EM, Hernandez AL, Zotano AG, Carrion RM, Lopez-Muniz JI, Novoa SA, et al. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. *Breast cancer research and treatment*. 2014;143(3):507-15.
368. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287-312.
369. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2695-704.
370. 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;45(2):228-47.
371. Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, Shankar L, Therasse P, Gwyther S, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer*. 2009;45(2):261-7.
372. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, et al. Erratum to: Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast cancer research and treatment*. 2015;149(1):313.
373. Ellis M, Naughton M, Ma C. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive breast cancer: endocrine therapy UpToDate: Waltham, MA: UpToDate Inc; 2005 [cited 2016 Mar 1]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-breast-cancer-endocrine-therapy>.
374. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3307-29.
375. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(10):1871-88.
376. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer^{#x2606;}. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-95.
377. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer, Version 2.2016: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2016. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
378. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520-9.
379. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19.
380. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.
381. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904-15.
382. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16.
383. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Cancer research*. 2021;81(4 Supplement):PD2-04-PD2-.
384. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-84.
385. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

386. Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(9):2247-58.
387. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3748-57.
388. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiowka M, Hewson N, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3781-7.
389. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast cancer research and treatment*. 2019;174(3):719-29.
390. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016.
391. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-46.
392. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5.
393. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-72.
394. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514-24.
395. Neven P, Fasching PA, Chia S, Jesuralem G, Im S, Petrakova K, et al., editors. LBA4 - Updated overall survival (OS) results from the first-line (1L) population in the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2? advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL). *ESMO Breast Cancer congress; 2022: Annals of Oncology*.
396. Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, Jerusalem GHM, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):1001-.
397. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-39.
398. Cristofanilli M, Rugo H, Im S-A, Slamon D, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:1000-.
399. Cristofanilli M, Rugo HS, Im S-A, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clinical Cancer Research*. 2022:OF1-OF10.
400. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380:1929 - 40.
401. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):425-39.
402. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1664-70.
403. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4594-600.
404. Barrios C, Forbes JF, Jonat W, Conte P, Gradishar W, Buzdar A, et al. The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(6):1378-86.
405. Zamora P, Servitja S, Santaballa A, García J, de Paz L, Plata Y, et al. CASCADE study: Treatment and clinical outcomes of metastatic breast cancer by tumor immunophenotypes. Póster presentado en San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, USA. P3-07-39. December 10.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

406. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD008792.
407. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1980-6.
408. Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y, Zhang FC. A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer. *The breast journal.* 2013;19(2):180-8.
409. Aapro M, Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: a review of current clinical trial results. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(2):120-6.
410. Chan A, Verrill M. Capecitabine and vinorelbine in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2009;45(13):2253-65.
411. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2144-9.
412. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham J, et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer research.* 2015;75:S3-0.
413. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2019;30(4):558-66.
414. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753-63.
415. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortes J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3239-47.
416. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(26):2666-76.
417. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1252-60.
418. Miles DW, Dieras V, Cortes J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013;24(11):2773-80.
419. Gligorov J, Doval D, Bines J, Alba E, Cortes P, Pierga JY, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1351-60.
420. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. ASCO 2019. Abstract 1003: IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37:1003-.
421. Montero AJ, Adams B, Diaz-Montero CM, Gluck S. Nab-paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Expert review of clinical pharmacology.* 2011;4(3):329-34.
422. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914-23.
423. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594-601.
424. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):485-93.
425. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1444-54.
426. Rom J, Bechstein S, Domschke C, Golatta M, Mayer C, Heil J, et al. Efficacy and toxicity profile of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in patients with advanced breast cancer. *Anti-cancer drugs.* 2014;25(2):219-24.
427. Blum JL, Savin MA, Edelman G, Pippen JE, Robert NJ, Geister BV, et al. Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes. *Clinical breast cancer.* 2007;7(11):850-6.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

428. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7794-803.
429. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nole F, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2002;13(1):73-80.
430. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-41.
431. Koshy N, Quispe D, Shi R, Mansour R, Burton GV. Cisplatin-gemcitabine therapy in metastatic breast cancer: Improved outcome in triple negative breast cancer patients compared to non-triple negative patients. *Breast.* 2010;19(3):246-8.
432. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34.
433. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-30.
434. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-91.
435. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzella L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast.* 2012;21(1):27-33.
436. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-37.
437. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2826-35.
438. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733-43.
439. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1999-2006.
440. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2585-92.
441. Gavila J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Munoz M, Oliveira M, De la Cruz-Merino L, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(12):946-55.
442. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1138-44.
443. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im S, Sánchez-Ruiz A, Lang I, Tomasello G, et al. PHEREXA: A phase III study of trastuzumab (H) + capecitabine (X) ± pertuzumab (P) for patients (pts) who progressed during/after one line of H-based therapy in the HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) setting. 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 504).
444. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Dieras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64-71.
445. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689-99.
446. SEOM. Informe de evaluación de Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no reseccable o metastásico HER2 positivo 2021 [Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_trastuzumab_deruxtecan_mama_her2_positivo.pdf].
447. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2022;386:1143 - 54.
448. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

449. Seah DS, Luis IV, Macrae E, Sohl J, Litsas G, Winer EP, et al. Use and duration of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer according to tumor subtype and line of therapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2014;12(1):71-80.
450. Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, Muñoz M, Oliveira M, De la Cruz-Merino L, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clinical & Translational Oncology*. 2015;17:946-55.
451. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, Lluch A, Munarriz B, Pastor M, et al. The "El Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2006;8(7):508-18.
452. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(11):2169-74.
453. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*. 2015;112(9):1445-51.
454. Servitja S, Zamora P, Santaballa A, García J, De-Paz L, Plata Y, et al. Longer overall survival in de novo versus recidivant patients with locally advanced/metastatic breast cancer. . *Cancer Res*. 2015;San Antonio Breast Cancer Symposium 2015.
455. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132(4):620-6; discussion 6-7.
456. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2187-94.
457. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3345-51.
458. Ruitkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1146-51.
459. Perez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, Bermejo B, Barrera JA, Burgues O, et al. Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast*. 2011;20(6):548-54.
460. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(6):776-82.
461. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Annals of surgery*. 2008;247(5):732-8.
462. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2743-9.
463. Ruitkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Ernst MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast cancer research and treatment*. 2010;120(1):9-16.
464. Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol*. 2012;29(5):3282-90.
465. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2828-34.
466. Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):39-45.
467. King T, Lyman J, Gonen M, Reyes S, Hwang ES, Rugo H, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 1006).
468. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1380-8.
469. Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, Gulluoglu BM. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (Protocol MF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases. *The breast journal*. 2009;15(4):399-403.
470. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkish study (protocol MF07-01) [abstract]. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2013.Cancer Res*, 73 (24 suppl): Abstract S2-03.
471. Soran A, Ozmen V, Ozbas A, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07-01).2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 1005).

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

472. Ruitkamp J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, Bosscha K, van der Linden YM, Rutgers EJ, et al. SUBMIT: Systemic therapy with or without up front surgery of the primary tumor in breast cancer patients with distant metastases at initial presentation. *BMC Surg.* 2012;12:5.
473. Eastern Cooperative Oncology Group. A Randomized Phase III Trial of the Value of Early Local Therapy for the Intact Primary Tumor in Patients With Metastatic Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov* [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2016 Oct 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800>.
474. Shien T, Nakamura K, Shibata T, Kinoshita T, Aogi K, Fujisawa T, et al. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(10):970-3.
475. Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group. Primary Operation in SYNchronous meTastasized InVasivE Breast Cancer, a Multicenter Prospective Randomized Study to Evaluate the Use of Local Therapy. *ClinicalTrials.gov* [Internet]: Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2016 Oct 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01015625>.
476. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(11):3141-9.
477. Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, Canturk Z, et al. ESMO 2019. The importance of primary surgery in patients with de novo stage IV BC survived at least 5-year; Protocol MF07-01 randomized clinical trial. *Annals of Oncology.* 2019;30(Suppl. 5):104-42.
478. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(18_suppl):LBA2-LBA.
479. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTYIVE Trial. *Annals of surgery.* 2019;269(6):1163-9.
480. Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. *Breast.* 2021;58:173-81.
481. Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De La Lande B, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1375-81.
482. Bourgier C, Khodari W, Vataire AL, Pessoa EL, Dunant A, Delalogue S, et al. Breast radiotherapy as part of loco-regional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. *Radiother Oncol.* 2010;96(2):199-203.
483. Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, Rapiti E, Vlastos G. Loco-regional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit? *Breast cancer research and treatment.* 2010;119(3):537-45.
484. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(7):456-63.
485. Planchard D, Soria JC, Michiels S, Grunenwald D, Validire P, Caliandro R, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer.* 2004;100(1):28-35.
486. Lee MY, Chang WJ, Kim HS, Lee JY, Lim SH, Lee JE, et al. Clinicopathological Features and Prognostic Factors Affecting Survival Outcomes in Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Single-Institutional Series. *PloS one.* 2016;11(9):e0163254.
487. Wadasadawala T, Vadgaonkar R, Bajpai J. Management of Isolated Locoregional Recurrences in Breast Cancer: A Review of Local and Systemic Modalities. *Clinical breast cancer.* 2017;17(7):493-502.
488. Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(6):708-14.
489. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med.* 1991;84(12):714-6.
490. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(3):209-12.
491. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2282-90.
492. Bortolotto C, Macchi S, Veronese L, Dore R, Draghi F, Rossi S. Radiofrequency ablation of metastatic lesions from breast cancer. *J Ultrasound.* 2012;15(3):199-205.
493. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):878-86.
494. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10185):2051-8.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

495. Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Haasbeek CJA, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC cancer*. 2019;19(1):816.
496. Camacho LH, Kurzrock R, Cheung A, Barber DF, Gupta S, Madoff DC, et al. Pilot study of regional, hepatic intra-arterial paclitaxel in patients with breast carcinoma metastatic to the liver. *Cancer*. 2007;109(11):2190-6.
497. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;22(3):335-44.
498. Milano MT, Katz AW, Schell MC, Philip A, Okunieff P. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(5):1516-22.
499. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;174(1):57-9.
500. Boxer DI, Todd CE, Coleman R, Fogelman I. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. *J Nucl Med*. 1989;30(8):1318-20.
501. Wegener B, Schlemmer M, Stemmler J, Jansson V, Durr HR, Pietschmann MF. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13:232.
502. Noble J, Sirohi B, Ashley S, Ladas G, Smith I. Sternal/para-sternal resection for parasternal local recurrence in breast cancer. *Breast*. 2010;19(5):350-4.
503. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(8):1234-40.
504. Aebi S, Gelber S, Láng I, Anderson S, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02). Presented at: CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, December 4–8, 2012; San Antonio, Texas. Abstract S3-2.
505. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Lang I, Robidoux A, Martin M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):156-63.
506. Wapnir I, Price KN, Anderson SJ, Robidoux A, Martin M, Nortier JWR, et al. Chemotherapy (CT) for isolated locoregional recurrence (ILRR) of breast cancer in ER-positive (ER+) and ER-negative (ER-) cohorts: Final analysis of the CALOR trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):513-.
507. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, Thurlimann B, Goldhirsch A, Brunner KW, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(8):1215-21.
508. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(2):106-30.
509. Stalsberg H, Thomas DB, Rosenblatt KA, Jimenez LM, McTiernan A, Stemhagen A, et al. Histologic types and hormone receptors in breast cancer in men: a population-based study in 282 United States men. *Cancer Causes Control*. 1993;4(2):143-51.
510. Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, Djahanban M, Armstrong JM, Wiedner N, et al. Male breast carcinoma: correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2002;15(8):853-61.
511. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(2):405-17.
512. Masci G, Caruso M, Caruso F, Salvini P, Carnaghi C, Giordano L, et al. Clinicopathological and Immunohistochemical Characteristics in Male Breast Cancer: A Retrospective Case Series. *The oncologist*. 2015;20(6):586-92.
513. Gentilini O, Chagas E, Zurrída S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *The oncologist*. 2007;12(5):512-5.
514. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(6):1434-43.
515. Atalay C, Kanlioz M, Altinok M. Prognostic factors affecting survival in male breast cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2003;22(1):29-33.
516. Stranzl H, Mayer R, Quehenberger F, Prettenhofer U, Willfurth P, Stoger H, et al. Adjuvant radiotherapy in male breast cancer. *Radiother Oncol*. 1999;53(1):29-35.
517. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J Cancer*. 1992;65(2):252-4.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

518. Zhou FF, Xia LP, Wang X, Guo GF, Rong YM, Qiu HJ, et al. Analysis of prognostic factors in male breast cancer: a report of 72 cases from a single institution. *Chin J Cancer*. 2010;29(2):184-8.
519. Fogh S, Hirsch AE, Langmead JP, Goldberg SI, Rosenberg CL, Taghian AG, et al. Use of tamoxifen with postsurgical irradiation may improve survival in estrogen and progesterone receptor-positive male breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2011;11(1):39-45.
520. Xu S, Yang Y, Tao W, Song Y, Chen Y, Ren Y, et al. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2012;136(2):495-502.
521. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(7):2370-7.
522. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *American journal of clinical oncology*. 2002;25(3):235-7.
523. Masci G, Gandini C, Zuradelli M, Pedrazzoli P, Torrisi R, Lutman FR, et al. Fulvestrant for advanced male breast cancer patients: a case series. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(4):985.
524. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwiat DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. <https://doi.org/10.1200/JCO1903120>. 2020.
525. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, Dirbas FM, Carlson RW. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2007;5(3):324-30.
526. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1989;63(12):2532-6.
527. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*. 2001;20(34):4621-8.
528. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89(7):1502-11.
529. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, Ott MJ, Souba WW. Surgical management of phyllodes tumors. *Archives of surgery*. 1999;134(5):487-92; discussion 92-3.
530. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, Abraham EK, Mathew BS, Rajan B, et al. Malignant phyllodes tumor. *The breast journal*. 2001;7(6):411-6.
531. Tse GM, Lee CS, Kung FY, Scolyer RA, Law BK, Lau TS, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *American journal of clinical pathology*. 2002;118(4):522-6.
532. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):45-51.
533. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012;119(13):1572-82.
534. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15(1):39-46; discussion , 9-51.
535. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 2003;98(5):1055-60.
536. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery*. 2002;131(1):108-10.
537. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal diagnosis and therapy*. 2005;20(5):442-4.
538. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *The breast journal*. 2008;14(3):250-4.
539. Mondt MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JHt, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):218-21.
540. Johnson PH, Gwyn K, Gordon N. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero [abstract]. *J Clin Oncol*. 2005;23(Suppl 16):Abstract 540.
541. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107(6):1219-26.
542. Gainford MC, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(2):159.
543. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(4):607-13.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

544. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristaux G, Petru E. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):79-81.
545. Witzel ID, Muller V, Harps E, Janicke F, Dewit M. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2008;19(1):191-2.
546. Shlensky V, Hallmeyer S, Juarez L, Parilla BV. Management of Breast Cancer during Pregnancy: Are We Compliant with Current Guidelines? *AJP Rep.* 2017;7(1):e39-e43.
547. Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *The breast journal.* 2017;23(2):200-5.
548. Schnetz M, Stravodimou A, Cisarovsky C, Dunand A, Prior JO, Nicod Lalonde M, et al. [Breast cancer during pregnancy]. *Rev Med Suisse.* 2021;17(739):957-61.
549. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(1):9-18.
550. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE, 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *Journal of the American College of Surgeons.* 1998;187(2):171-7.
551. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Van Zee K, Cody HS, 3rd, King TA. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *Journal of the American College of Surgeons.* 2008;206(2):316-21.
552. Laronga C, Hasson D, Hoover S, Cox J, Cantor A, Cox C, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *American journal of surgery.* 2006;192(4):481-3.
553. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS, 3rd, Brogi E, Fey JV, Borgen PI, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1020-3.
554. Olson JA, Jr., Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(6):411-5.
555. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, Watroba N, Janarthanan BR. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology.* 2006;71(5-6):456-9.
556. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/, based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2006.
557. Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP, et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer.* 2007;109(4):802-10.
558. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, Marussi D, Codeca C, Di Maria G, et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2046-50.
559. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clinics in geriatric medicine.* 2011;27(1):17-26.
560. Cadena MO, Lopez JH, Insuasty JS, Santacruz JG, Becerra H. Importancia de la valoración geriátrica integral en el manejo de pacientes con cáncer. *MÉDUIS.* 2012;25(2):121-8.
561. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1178-84.
562. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1431-9.
563. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Perez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment.* 2009;114(3):479-84.
564. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2004;50(2):129-46.
565. Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culakova E, Kuderer NM, Dale D, Crawford J, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: effect on costs from a hospital perspective. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(4):343-51.
566. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD003189.
567. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med.* 2007;147(6):400-11.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

568. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3158-67.
569. Munoz Langa J, Gascon P, de Castro J, Seom. SEOM clinical guidelines for myeloid growth factors. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(7):491-8.
570. Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, Glaspy J, Hackett J, Renwick JJ. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncology reports.* 2003;10(3):715-24.
571. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current medical research and opinion.* 2007;23(9):2283-95.
572. Carrico DJ, Peters KM, Diokno AC. Guided imagery for women with interstitial cystitis: results of a prospective, randomized controlled pilot study. *Journal of alternative and complementary medicine.* 2008;14(1):53-60.
573. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2018;29(Suppl 4):iv96-iv110.
574. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, Pienkowski T, Tjulandin S, Manikhas G, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5960-72.
575. Aapro M, Leonard RC, Barnadas A, Marangolo M, Untch M, Malamos N, et al. Effect of once-weekly epoetin beta on survival in patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy: results of the Breast Cancer-Anemia and the Value of Erythropoietin (BRAVE) study. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):592-8.
576. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9674):1532-42.
577. Aapro M, Moebus V, Nitz U, O'Shaughnessy J, Pronzato P, Untch M, et al. Safety and efficacy outcomes with erythropoiesis-stimulating agents in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2015;26(4):688-95.
578. Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G, Smirnov V, Litvin I, Kokhraidze I, et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1197-207.
579. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(16):3082-92.
580. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2012;23(5):1341-7.
581. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):165-76.
582. Yong M, Jensen AO, Jacobsen JB, Norgaard M, Fryzek JP, Sorensen HT. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007). *Breast cancer research and treatment.* 2011;129(2):495-503.
583. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):846-54.
584. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer journal (Sudbury, Mass).* 2001;7(5):377-87.
585. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132-9.
586. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):114-22.
587. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2020;31(12):1650-63.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

588. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):663-70.
589. Hortobagyi G, Lipton A, Chew HK, Gradishar WJ, Sauter NP, Mohanlal RW, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. 2014 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9500^).
590. Himmelstein AL, Qin R, Novotny PJ, Seisler DK, Khatcheressian JL, Roberts JD, et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9501).
591. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, et al. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):997-1006.
592. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Coleman R, Powles T, Paterson A, Gnant M, Anderson S, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1353-61.
593. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):631-41.
594. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):433-43.
595. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, Martin M, Iwata H, Hegg R, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):60-72.
596. Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PloS one.* 2013;8(1):e54080.
597. Coleman RE, Rathbone E, Brown JE. Management of cancer treatment-induced bone loss. *Nature reviews Rheumatology.* 2013;9(6):365-74.
598. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2011;22(12):2546-55.
599. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2020;31(2):171-90.
600. Zagar TM, Cardinale DM, Marks LB. Breast cancer therapy-associated cardiovascular disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(3):172-84.
601. Lopez-Fernandez T, Martin Garcia A, Santaballa Beltran A, Montero Luis A, Garcia Sanz R, Mazon Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(6):474-86.
602. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(13):2900-9.
603. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of beta-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circulation Heart failure.* 2013;6(3):420-6.
604. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-81.
605. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671-80.
606. Noori A, Lindenfeld J, Wolfel E, Ferguson D, Bristow MR, Lowes BD. Beta-blockade in adriamycin-induced cardiomyopathy. *Journal of cardiac failure.* 2000;6(2):115-9.
607. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomini G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.
608. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2012;23 Suppl 7:vii155-66.

609. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC cancer*. 2007;7:153.
610. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006243.
611. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol*. 2014;32(20):2159-65.
612. Martin M, Sanchez-Rovira P, Munoz M, Baena-Canada JM, Mel JR, Margeli M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: efficacy and cardiac safety from the GEICAM/2004-05 study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(12):2591-6.
613. Gavilá J, Oliveira M, Pascual T, Perez-Garcia J, González X, Canes J, et al. Safety, activity, and molecular heterogeneity following neoadjuvant non-pegylated liposomal doxorubicin, paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in HER2-positive breast cancer (Opti-HER HEART): an open-label, single-group, multicenter, phase 2 trial. *BMC medicine*. 172019.
614. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia-Saenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *The oncologist*. 2009;14(1):1-11.
615. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(1):113-9.
616. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1633-42.
617. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1663-71.
618. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1642-9.
619. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(1):69-74.
620. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, Anderson SJ, Lembersky BC, Atkins JH, et al. Randomized trial of 3-hour versus 24-hour infusion of high-dose paclitaxel in patients with metastatic or locally advanced breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol*. 1999;17(11):3403-11.
621. Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, Kamal A, et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer*. 2012;118(20):5171-8.
622. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941-67.
623. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(13):1359-67.
624. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, 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(9):599-609.
625. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5213-9.
626. 2ª Edición de Manual SEOM de Cuidados Continuos. 2014 Sociedad Española De Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/en/publicaciones/publicaciones-seom/cuidados-continuos>.
627. Droz J, Howard FM. Use of the Short-Form McGill Pain Questionnaire as a diagnostic tool in women with chronic pelvic pain. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011;18(2):211-7.
628. Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Seminars in oncology*. 2011;38(3):431-8.
629. Jim HS, Phillips KM, Chait S, Faul LA, Popa MA, Lee YH, et al. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3578-87.
630. Conde-Estévez D, Mateu-de Antonio J. [Update in the management of extravasations of cytostatic agent]. *Farm Hosp*. 2012;36(1):34-42.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

631. Del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(6):417-22.
632. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, Manley PE, Ginsburg ES, Laufer MR, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(1):pkz008.
633. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;101(4):1364-71.
634. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(19):1994-2001.
635. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines(†). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2020;31(12):1664-78.
636. Muñoz M, Santaballa A, Seguí MA, Beato C, de la Cruz S, Espinosa J, et al. SEOM Clinical Guideline of fertility preservation and reproduction in cancer patients (2016). *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1229-36.
637. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2015;372(10):923-32.
638. Pagani OP, A.; Azim, H.; Peccatori, F. A study evaluating the pregnancy outcomes and safety of interrupting endocrine therapy for young women with endocrine responsive breast cancer who desire pregnancy (POSITIVE). 2021 [Available from: <https://www.ibcsg.org/en/patients-professionals/clinical-trials/closed-trials/2-ibcsg-48-14-positive>].
639. Razeti MG, Spinaci S, Spagnolo F, Massarotti C, Lambertini M. How I perform fertility preservation in breast cancer patients. *ESMO Open.* 2021;6(3):100112.
640. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, Roviroso Á, Vázquez L, Zeberio-Etxetxia I, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2021.
641. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Plan integral de atención a los largos supervivientes de cáncer. Madrid: Mares Ideas Publicitarias SL.; 2013.
642. Rojas MP, Telaro E, Russo A, Moschetti I, Coe L, Fossati R, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD001768.
643. Lash TL, Fox MP, Buist DS, Wei F, Field TS, Frost FJ, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3001-6.
644. Schootman M, Jeffe DB, Lian M, Aft R, Gillanders WE. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment.* 2008;111(3):489-96.
645. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *The breast journal.* 2006;12(1):2-6.
646. Yang SH, Yang KH, Li YP, Zhang YC, He XD, Song AL, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2008;19(6):1039-44.
647. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, van Walraven C, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast.* 2002;11(3):228-35.
648. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):961-5.
649. Pan H, Gray R, Davies D, Peto P, Bergh J, Pritchard K, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET). 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 505).
650. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(24):1767-76.
651. Castello A, Pollan M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Canada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer.* 2014;111(7):1454-62.
652. Holmes MD, Chen WY, Hankinson SE, Willett WC. Physical activity's impact on the association of fat and fiber intake with survival after breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2009;170(10):1250-6.
653. Bluethmann SM, Vernon SW, Gabriel KP, Murphy CC, Bartholomew LK. Taking the next step: a systematic review and meta-analysis of physical activity and behavior change interventions in recent post-treatment breast cancer survivors. *Breast cancer research and treatment.* 2015;149(2):331-42.
654. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2014;25(7):1293-311.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

655. Braithwaite D, Izano M, Moore DH, Kwan ML, Tammemagi MC, Hiatt RA, et al. Smoking and survival after breast cancer diagnosis: a prospective observational study and systematic review. *Breast cancer research and treatment*. 2012;136(2):521-33.
656. Izano M, Satariano WA, Hiatt RA, Braithwaite D. Smoking and mortality after breast cancer diagnosis: the health and functioning in women study. *Cancer medicine*. 2015;4(2):315-24.
657. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, Tam EK, Castillo A, Sweeney C, et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4410-6.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE



#PrácticaCáncerMama

RESUMEN



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

1. CRIBADO, DIAGNÓSTICO/ESTADIFICACIÓN Y CONSEJO GENÉTICO

Resumen

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

1. Cribado, estadificación y consejo genético

a) Cribado. Beneficio y controversia

Beneficios

- *Reducción de la mortalidad por cáncer de mama: 10 al 15 %*
 - *Mujeres de 50 a 69 años*: Datos más claros.
 - *Mujeres de 40 a 49 años*: Beneficio más dudoso
 - *Mujeres mayores de 69 años*: Datos limitados

Controversia sobre la reducción de la mortalidad:

- Los metaanálisis indican que la reducción de la mortalidad por CM es poco fiable, sesgada principalmente a causa de una clasificación errónea de la causa de la muerte

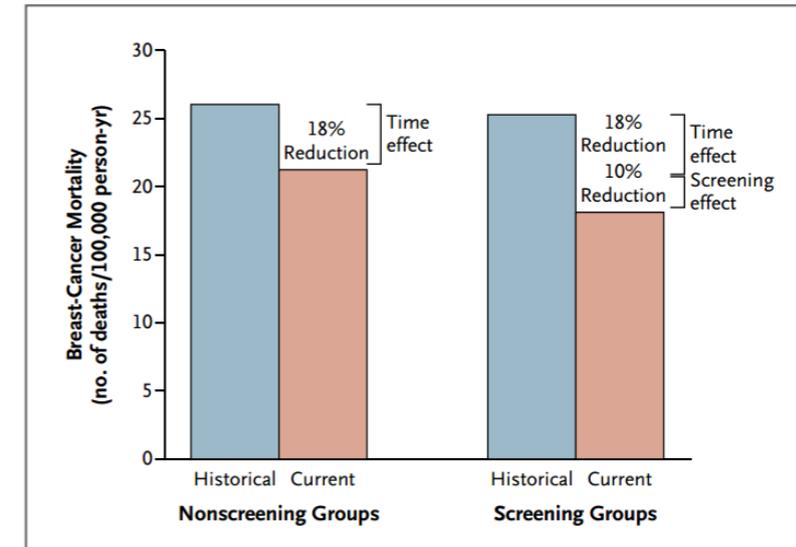


Figure 2. Rates of Death among Women between the Ages of 50 and 69 Years in the Four Study Groups.

Among women in the nonscreening group, there was an 18% reduction in the rate of death from breast cancer, as compared with the preceding 10-year period, presumably as a result of increased breast-cancer awareness, improved therapy, and the use of more sensitive diagnostic tools. Among women in the screening group, there was a 28% reduction in mortality from breast cancer during the same period. Thus, the relative reduction in mortality that was causally related to the screening program alone was 10%.

Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1203-10.

1. Cribado, estadificación y consejo genético

a) Cribado. Perjuicios

- **Sobrediagnóstico y sobretratamiento:** Alrededor del 30 %
- **Falsos positivos:**
 - Alrededor del 10 %
 - Conllevan pruebas adicionales y ansiedad.
- **Falsos negativos:**
 - Entre el 6 al 46 %
 - Falso sentido de seguridad y posible retraso en el diagnóstico de cáncer.
- **Cáncer de mama inducido por radiación:** Poco probable
- **Coste-efectividad en mujeres de 40 a 49 años:** En estas mujeres es cinco veces mayor que en las > 50 años

1. Cribado, estadificación y consejo genético

a) Cribado. Métodos y recomendaciones

Métodos

- **Mamografía: Reducción de la mortalidad**
- **Resonancia Magnética (RM) de mama:**
 - No hay datos del uso de la RM sobre la mortalidad.
 - Mayor sensibilidad que la mamografía
 - Peor especificidad
 - Se recomienda en mujeres de alto riesgo (mutaciones BRCA) junto con mamografía.
- **Autoexploración:**
 - No existen datos de beneficio.
 - No se recomienda

Recomendaciones:

- **Mujeres de 50-69 años:**
 - Cribado con mamografía (Grado 1A)
 - Anual o bianual (Grado 2C)
- **Mujeres de 40- 49 años:** Discutir con las pacientes los riesgos y beneficios (rado 2B)
- **Mujeres > de 69 años:** Solo si expectativa de vida > o igual 10 años (Grado 2B)
- **Mujeres alto riesgo (BRCA o riesgo >20-25 %):** Mamografía y RM Mama anual

Sistema de graduación SIGN-. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. 2001. Edinburgh: SIGN. (consultado: 03 mayo 2013): Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

1. Cribado, estadificación y consejo genético

b) Diagnóstico: Estudio histológico. Receptores hormonales

Receptores hormonales: Se determinan RE y RP

- **Receptor positivo:** Tinción ≥ 1 %.
- **Receptor positivo de baja expresión:** (+) < 60 %
- **Estado del tumor**
 - **Tumor RH(+):** Al menos un receptor positivo.
 - RE(+)/RP(+)
 - RE(+)/RP(-)
 - RE(-)/ RP(+)
 - **Tumor RH(-):** RE(-)/ RP(-)



1. Cribado, estadificación y consejo genético

b) Diagnóstico: Estudio histológico. HER2 y KI67

HER2: Se determina por IHQ y se da en cruces

- **HER2 NEGATIVO:** (0) ó (+--)
- **HER2 POSITIVO :** (++++)
- **HER2 EQUÍVOCO:** (++-).
 - Realizar (F)ISH:
 - Amplificado.
 - No amplificado

Ki-67:

- Baja proliferación: ≤ 13 %
- Alta proliferación: $>13-15$ %



1. Cribado, estadificación y consejo genético

b) Diagnóstico: Otros estudios a tener en cuenta. Linfocitos intratumorales y mutación germinal de BRCA 1/2

Linfocitos intratumorales

- Se han propuesto como biomarcador por su valor predictivo de respuesta a terapia neoadyuvante en los subtipos Triple Negativo y HER2+, pero su uso por el momento no está consensuado.
- A mayor aumento mejor pronóstico.

Mutación germinal de BRCA 1/2

- Debe ofrecerse a pacientes con carcinoma de mama de grupos de alto riesgo



1. Cribado, estadificación y consejo genético

D) Consejo genético: Medidas de reducción de riesgo tras la detección de mutación en *BRCA*. Medidas de reducción de riesgo no quirúrgicas

- **Prevención**
 - **Dieta y estilo de vida:** No existe nivel de evidencia alto
 - Reducir la ingesta calórica total.
 - Evitar la obesidad
 - Moderar el consumo de alcohol
 - Realizar ejercicio físico con regularidad
 - **Quimioprevención en portadoras mutación *BRCA***
 - Del cáncer de mama: No existe evidencia sólida
 - Considera Tamoxifeno en mutación *BRCA2* (más tumores hormonosensibles)
 - Del cáncer de ovario: Anticonceptivos. Controvertido
 - Protegen del cáncer de ovario en portadoras de mutación
 - Aumentan ligeramente el riesgo de cáncer de mama
- **Seguimiento:**
 - Es la recomendación directiva.
 - Realización de una RMN mamaria junto a la mamografía



1. Cribado, estadificación y consejo genético

d) Consejo genético: Medidas de reducción de riesgo tras la detección de mutación en BRCA. Medidas de reducción de riesgo quirúrgicas

- **Mastectomía bilateral:**
 - **Mastectomía simple y ahorradora de piel:**
 - Reduce el riesgo de cáncer de mama.
 - Extirpación de la mama y del complejo areola/pezón
 - Se detectan hasta un 6 % de carcinomas ocultos
 - En la ahorradora de piel se reduce la cantidad de piel extirpada. Facilita la reconstrucción.
 - **Mastectomía subcutánea preservando el complejo areola/pezón**
 - Preserva el complejo areola/pezón
 - Deja al menos un 5 % de parénquima mamario,
 - No ha sido comparada con las previas en ensayos fase III pero hoy en día se considera efectiva y segura.
- **Salpingo-ooforectomía bilateral laparoscópica: No hay evidencia sólida**
 - Alternativa más eficaz para > 35 años que han completado sus deseos reproductivos
 - Reduce el riesgo de cáncer de ovario (90-95 %) y el de mama (50 %) si se realiza antes de los 50 años.
 - Persiste riesgo del 5-10 % de carcinoma peritoneal primario.
 - Incluye la exéresis de las trompas (> riesgo de cánceres tubáricos)
 - No parece reducir el riesgo si se realiza por encima de los 50 años

2. MANEJO LOCORREGIONAL

Resumen

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

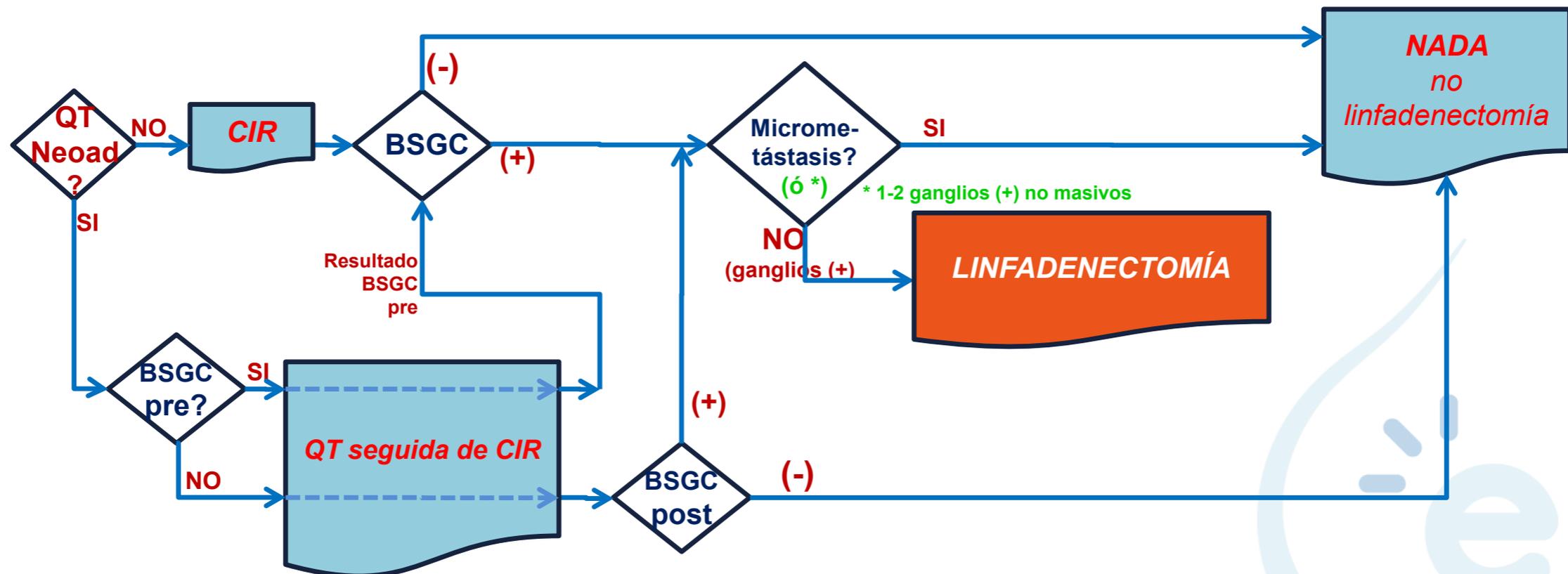
2. Manejo locorregional

a) Manejo de la axila

Manejo de la axila clínicamente negativa

Con y sin QT neoadyuvante

Manejo axilar y BSGC: Axila clínicamente negativa



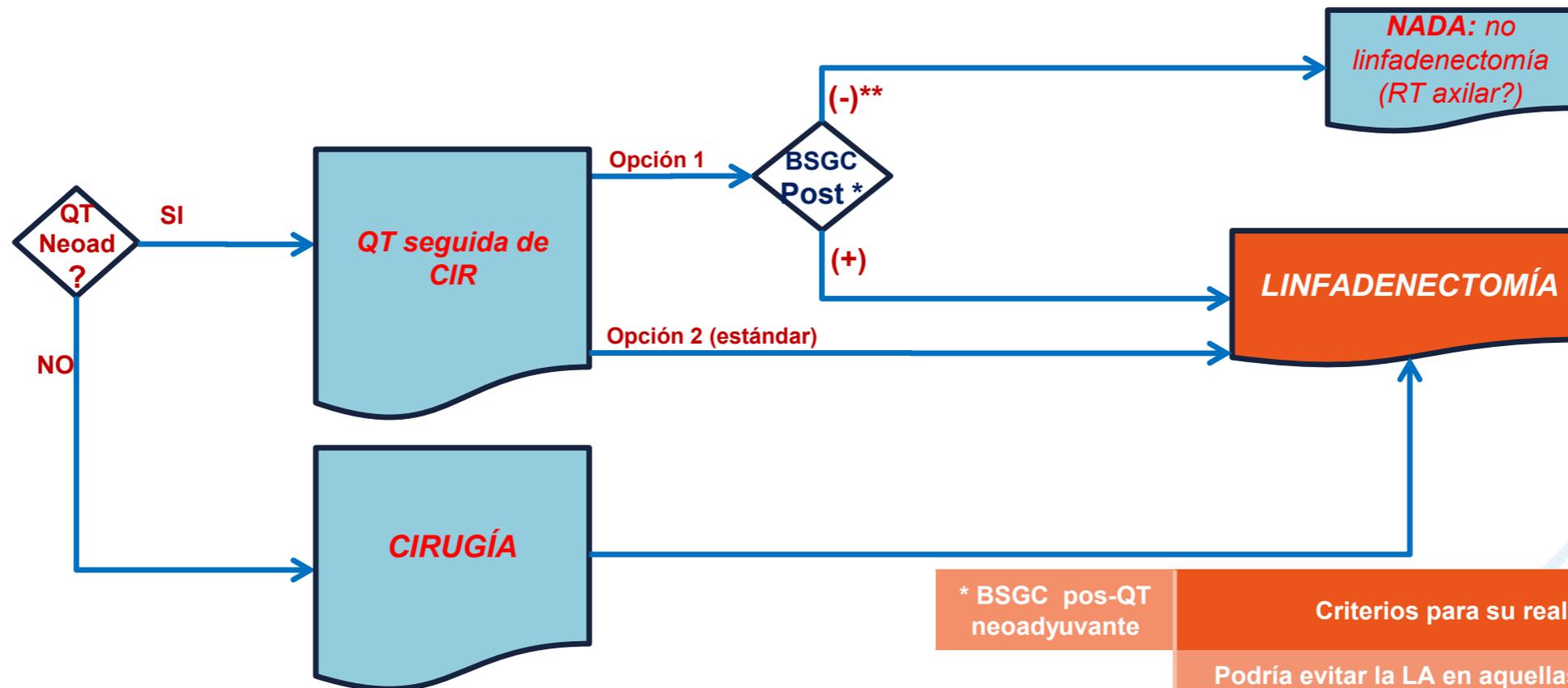
2. Manejo locorregional

a) Manejo de la axila

Con y sin QT neoadyuvante

Manejo de la axila clínicamente positiva

Manejo axilar y BSGC: Axila clínicamente positiva



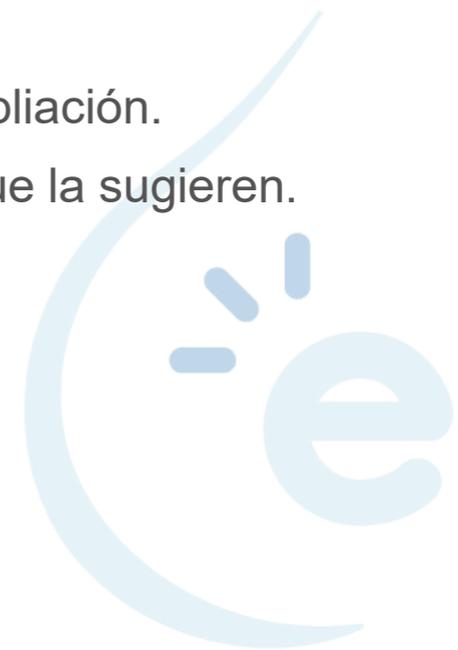
* BSGC pos-QT neoadyuvante	Criterios para su realización
Ventaja	Podría evitar la LA en aquellas pacientes con RC en axila, sobre todo en HER2 (+) y triple negativo.
Marcado	Previo a QT marcar con clip los ganglios (+)
Agentes	Utilizar 2 agentes de marcado (radioisótopo y colorante)
Ganglios	Identificar y extirpar ≥ 2 ganglios
Estudio AP	** Realizar además IHQ y, si todo es negativo (ni siquiera N0i+), no realizar linfadenectomía.

2. Manejo locorregional

b) Cirugía. Tipos de cirugía: Cirugía conservadora

- **Cirugía conservadora (CC): Tumorectomía**

- Recomendada como primera opción en las guías ESMO.
- En tumores < 3 cm
- Extirpación del tumor sin llevarse excesivo tejido glandular normal, y debe ser seguida de RT
- Supervivencia equiparable a la mastectomía, aunque todos los datos existentes objetivan supervivencias equiparables.
- Contraindicaciones:
 - Márgenes afectos persistentes tras unos intentos razonables de ampliación.
 - Enfermedad multicéntrica o microcalcificaciones malignas difusas que la sugieren.
 - RT previa o embarazo.
 - Contraindicaciones relativas:
 - Relación tamaño tumoral/tamaño de la mama
 - Esclerodermia y otras enf. reumáticas (toxicidad cutánea a la RT)

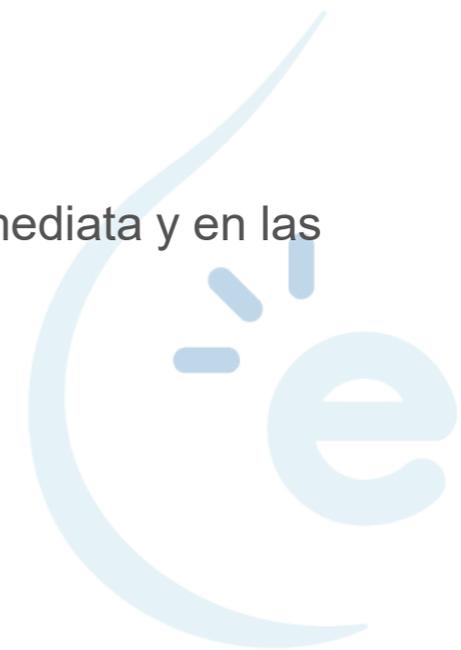


2. Manejo locorregional

b) Cirugía. Tipos de cirugía: Cirugía conservadora

- **Mastectomía:**

- **Mastectomía simple:** Extirpación de la mama y fascia del pectoral mayor
- **Mastectomía Radical Modificada (MRM)**, cuando además incluye linfadenectomía axilar homolateral de niveles I y II.
- **Mastectomía ahorradora de piel/ subcutánea:**
 - Incluye extirpación de todo el parénquima mamario, la piel por encima del tumor y cualquier cicatriz de biopsia.
 - Se preserva la piel de la mama y el bolsillo inframamario.
 - Permite mucho mejores resultados cosméticos.
 - Algunos cirujanos la utilizan en estadios I y II con reconstrucción inmediata y en las mastectomías profilácticas.



2. Manejo locorregional

b) Cirugía. Márgenes

- **Márgenes libres:** Ausencia de células tumorales adyacentes a cualquier borde o superficie de la pieza marcados con tinta
- **Márgenes afectos:**
 - Aumento del riesgo de recidiva al doble, pero no modifica la supervivencia
 - El aumento del riesgo no se reduce con sobreimpresión de RT, terapia sistémica o por biología favorable.
 - Actuación recomendada:
 - Se recomienda ampliación quirúrgica
 - RT solo en bordes irresecables (Ej. Borde profundo/pectoral).

Reconstrucción

- **Momento de la reconstrucción:**
 - Inmediata
 - Diferida
- **Tipos de reconstrucción:**
 - Implantes/prótesis
 - Tejido propio: con colgajos/*flaps* abdominales o dorsales



2. Manejo locorregional

c) Radioterapia. Indicaciones de la RT

- **Cirugía conservadora (CC): Tumorectomía**
 - Indicación de RT para la mayoría de las pacientes.
 - **Mujeres > 70 años, RH(+)** y tratamiento con HT adyuvante.
 - Puede obviarse la RT: ligero aumento de la recaída local, pero sin impacto en SG.
- **Mastectomía inicial: No requiere RT, a excepción de:**
 - Márgenes infiltrados no resecables
 - Todos los tumores T4 o los T3 con dos o más factores de riesgo
 - G3
 - Invasión linfática o vascular
 - Cáncer lobulillar.
 - ≥ 3 ganglios positivos
 - De uno a tres ganglios:
 - La actualización del metaanálisis de Oxford indica beneficio en SLP y SG
 - Sant Gallen indica la RT solo si existe algún factor de riesgo o edad < 40 años



2. Manejo locorregional

c) Radioterapia. Tipos de radioterapia: Dosis y fraccionamiento

- **Fraccionamiento estándar:**
 - RT externa:
 - Acelerador lineal (o cobaltoterapia)
 - Dosis de 45-50 Gy con fraccionamiento de 2 Gy/día durante cinco semanas.
 - Sobreimpresión o "Boost"
 - Electrones (RT externa): 5-8 sesiones hasta alcanzar 56/66 Gy dosis total
 - Braquiterapia:
 - Alta tasa (1 sesión)
 - Baja tasa (ingreso de 2 días)
- **Hipofraccionamiento:**
 - Acorta la duración del tratamiento.
 - Dosis diarias de 265 a 330 cGy
 - Equivalencia con el estándar.
 - Menor toxicidad aguda.
- **Irradiación parcial de la mama (IPM):**
 - Es una aproximación en investigación
 - Se realiza perioperatoria, generalmente con braquiterapia de alta tasa.
 - En algunos centros con experiencia, se utiliza en pacientes que cumplen lo siguiente:
 - *Mujeres > 60 años*
 - *Carcinoma ductal infiltrante (no CLI)*
 - *Único y < de 3 cm*
 - *Componente de CDIS < 25 %*
 - *Márgenes libres > 10 mm*
 - *Ganglios negativos (pN0)*
 - *No indicación de QT adyuvante*



3. CARCINOMA IN SITU Y QUIMIOPREVENCIÓN

Resumen

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

3. Carcinoma in situ y quimioprevención

a) Carcinoma in situ. Carcinoma lobulillar in situ

- El carcinoma lobulillar *in situ* debe considerarse como un factor de riesgo de desarrollar un carcinoma de mama.
- La administración de tamoxifeno durante cinco años reduce el riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo en estos pacientes en un 49 %.
- En pacientes posmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa, en concreto anastrozol y exemestano, también han demostrado una significativa reducción del riesgo de carcinoma infiltrante.
- La variante pleomórfica del carcinoma lobular debe tratarse como el carcinoma ductal in situ.



3. Carcinoma in situ y quimioprevención

a) Carcinoma in situ. Carcinoma ductal in situ

- El CDIS constituye el 20-30 % de los diagnósticos, siendo diagnosticado frecuentemente con la mamografía de *screening* poblacional.
- Según el grado de atipia nuclear, la presencia de necrosis, la actividad mitótica se distingues carcinomas in situ de diferentes grados.
- El índice pronóstico de Van Nuys (VPNI) es una herramienta de uso común para el enfoque terapéutico del CDIS.
- La edad del paciente, el tamaño del tumor , los márgenes del tumor y el grado patológico se utilizan con el fin de estratificar a los pacientes en tres grupos relacionados con el riesgo de recidiva local: riesgo bajo, intermedio y alto.
- El CDIS varía según el estado hormonal, el estado del receptor del factor de crecimiento, la tasa de proliferación y las características genética.

3. Carcinoma in situ y quimioprevención

a) Carcinoma in situ. Carcinoma ductal in situ. Tratamiento quirúrgico

- La posibilidad de conservar la mama depende del tamaño del tumor y la relación entre el tamaño del tumor y el volumen del pecho del paciente.
- Los márgenes de resección constituyen el factor predictivo más importante de recidiva local.
- En general, la disección axilar no está indicada en el tratamiento del carcinoma ductal in situ, pero sí en caso de que exista riesgo de áreas de infiltración en la pieza quirúrgica. Así, se considera su realización en los siguientes casos:
 - CDIS tratados con mastectomía,
 - CDIS con focos de microinvasión en el análisis anatomopatológico,
 - CDIS de gran tamaño, y en CDIS de alto grado.



3. Carcinoma in situ y quimioprevención

a) Carcinoma in situ. Radioterapia

- En general, la radioterapia adyuvante está indicada tras la cirugía conservadora de un carcinoma in situ dado que disminuye significativamente el riesgo de eventos mamarios ipsilaterales, in situ o invasivos.
- Diferentes ensayos aleatorios han demostrado una disminución de la tasa de recidiva local en un 50 % con radioterapia después de la cirugía conservadora de la mama, pero en ninguno de los ensayos se ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia.
- Los resultados a largo plazo de los estudios prospectivos nos ayudan a la toma de decisiones individualizada considerando diversos aspectos como son: las preferencias del paciente, las causas de mortalidad, y los riesgos de la radioterapia.

3. Carcinoma in situ y quimioprevención

a) Carcinoma in situ. Hormonoterapia

- El tratamiento complementario con tamoxifeno durante cinco años en pacientes con carcinoma in situ tratado con tumorectomía ha demostrado disminuir tanto la recidiva local como la aparición de cáncer contralateral.
- Los resultados de un estudio de fase III comunicado recientemente no demuestran diferencias entre el tamoxifeno y el anastrozol durante cinco años, administrados en pacientes posmenopáusicas tratadas con cirugía conservadora y radioterapia por un carcinoma in situ.



4. CÁNCER DE MAMA PRECOZ

Resumen

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

4. Cáncer de mama precoz

a) Selección del paciente y la estrategia.

RESUMEN INDICACIÓN DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

- 1. Perfil triple negativo:** Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante en casos de tumores palpables o tamaño superior a 2 cm
- 2. Perfil HER2 +:** tratamiento con quimioterapia neoadyuvante + antiHER 2 en tumores palpables o tamaño superior a 1 cm.
- 3. Perfil luminal:** tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para casos en que se precisa una reducción del tumor para optimizar la cirugía.



4. Cáncer de mama precoz

b) Tratamiento adyuvante. Perfil luminal: Adyuvancia hormonal

1. Antiestrógenos: Tamoxifeno
2. Supresión ovárica (SO):
 - Ooforectomía bilateral
 - Radioterapia ovárica
 - Análogos LH-RH
3. Inhibidores de aromatasa: Anastrozol
Letrozol
Exemestano



4. Cáncer de mama precoz

b) Tratamiento adyuvante. Perfil luminal: Opciones tratamiento hormonal

1. Premenopáusicas: Tamoxifeno X 5 años
SO + tamoxifeno
SO + exemestano
Tamoxifeno X 10 años
2. Perimenopáusicas: Tamoxifeno → Inhibidores de aromatasa X 5 años
3. Posmenopáusicas: Inhibidores Aromatasa → Tamoxifeno X 5 años
Inhibidores Aromatasa X 5 años
Tamoxifeno → Inhibidores X 5 años

Inhibidores de aromatasa al menos 5 años



4. Cáncer de mama precoz

b) Tratamiento adyuvante. Perfil luminal: Tratamiento con quimioterapia

1. Situaciones de alto riesgo por factores clínicos

Ganglios positivos : > 3

Tamaño tumoral > 20 mm

Alto grado de diferenciación

2. Situaciones de riesgo moderado

Ganglios 1-3

Ganglios negativos + Tamaño tumoral > 20 mm
o Alto grado

Plataformas genómicas: alto riesgo



4. Cáncer de mama precoz

b) Tratamiento adyuvante. Perfil triple negativo: tratamiento con quimioterapia

1. Indicaciones de tratamiento con quimioterapia

Ganglios positivos

Tamaño tumoral > 10 mm

2. Esquemas de quimioterapia

Ganglios negativos: CMF, FEC TC

Ganglios positivos: Taxanos + Antraciclinas

Situaciones de alto riesgo: Considerar esquemas de dosis densas



4. Cáncer de mama precoz

b) Tratamiento adyuvante. Perfil HER2+: consideraciones

- 1. Tratamiento en tumores pequeños:** a partir de 5 mm
- 2. Duración del tratamiento:** 12 meses
- 3. Tratamiento tras neoadyuvancia:** Considerar TDM-1 en casos con carga residual tras neoadyuvancia. Se debe de investigar su beneficio en series prospectivas
- 4. Esquemas de tratamiento de quimioterapia:**
 - Incorporar el trastuzumab de forma precoz
 - Incluir antraciclinas de forma secuencial
 - En tumores pequeños y/o ganglios negativos se puede evitar antraciclinas



4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. Características generales

- No aumenta la supervivencia en comparación con el tratamiento sistémico adyuvante.
- Reduce la tasa de mastectomías y disección axilar y, por ende, la morbilidad quirúrgica. Tras el TNA se ha descrito que hasta el 10-30 % de las pacientes podrán beneficiarse de una cirugía conservadora.
- Es tan eficaz como la quimioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia distante y muerte por cáncer de mama.
- Aunque parecía no incrementar el riesgo de recaída locorregional, se ha observado que la recurrencia local fue mayor con neoadyuvancia que con quimioterapia adyuvante.
- Permite realizar una cirugía menos agresiva sobre la axila.
- Al monitorizar la respuesta, nos permite modificar el tratamiento sistémico que estemos administrando en caso de progresión.
- Aporta información pronóstica según la respuesta alcanzada, sobre todo en los tumores HER2+ y triple negativos.
- Permite testar nuevos tratamientos y disponer de biomarcadores predictivos de respuesta.
- El tratamiento se adapta al subtipo inmunohistoquímico.

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. Indicaciones

- Cualquier paciente candidata a un tratamiento adyuvante pero con un cáncer de mama inoperable
 - Pacientes con N2 y N3
 - T2-T4
 - Cáncer de mama inflamatorio
- Pacientes candidatas a tratamiento adyuvante y tumores operables, pero en las que el tamaño de la lesión con respecto al tamaño de la mama no va a permitir una cirugía conservadora. ($\geq T2N0$)
- Cualquier paciente candidata a tratamiento adyuvante.



4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. Indicaciones

Pacientes no candidatas

- Según las últimas recomendaciones de la [NCCN](#) las pacientes son no candidatas a neoadyuvancia en los siguientes casos:
 - Cuando la extensión del carcinoma in situ es muy extensa y no se puede definir el tamaño del carcinoma invasivo.
 - Cuando la extensión del tumor no se puede definir.
 - Cuando la lesión no es palpable o clínicamente evaluable.



4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. ¿Qué valor tiene la respuesta?

- No alcanzar una respuesta completa patológica conlleva un mayor riesgo de recurrencia y muerte.
- Importante identificar datos patológicos de evaluación de respuesta adecuados para evaluar los cambios morfológicos y de regresión de células tumorales en pacientes con enfermedad residual después de la neoadyuvancia. Entre estos factores pronósticos figuran la clasificación patológica posterior al tratamiento de Ki-67, receptor hormonal (HR) y el estado de HER2 así como la afectación ganglionar.
- La evaluación de biomarcadores previos al tratamiento, incluido el nivel de Ki-67, el grado histológico y el subtipo molecular de cáncer de mama predicen la respuesta al TNA.
- En TNA, la respuesta al tratamiento es aquella que se alcanza a nivel histológico tras la intervención quirúrgica, al estadiaje tras el tratamiento sistémico.
- Sistemas de clasificación de la respuesta:
 1. [Residual Cancer Burden](#), el más usado.
 2. MD Anderson Cancer Center
 3. Miller & Payne



4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. ¿Qué valor tiene la respuesta?

Tipo de respuesta	Definición
pRC	No evidencia de tumor residual invasivo en mamas ni en ganglios linfáticos
pRPmic	Focos microscópicos de carcinoma invasivo o carcinoma invasivo $\leq 1 \text{ cm}^3$, sin evidencia de tumor residual en ganglios linfáticos
pRP	Carcinoma invasivo en menos del 50 % del tejido mamario o carcinoma invasivo $\geq 1 \text{ cm}^3$, y/o tres o menos ganglios linfáticos afectados
Sin respuesta	Carcinoma invasivo en más del 50 % del tejido mamario y/o cuatro o más ganglios linfáticos afectados

pRC: respuesta completa patológica; pRP: respuesta parcial; pRPmic: respuesta parcial patológica microscópica.

Respuesta patológica local

G1 Mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva

G2 Disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, inferior al 30 % de la masa tumoral

G3 Disminución significativa de la celularidad tumoral invasiva, entre el 30 y 90 % de la masa tumoral

G4 Marcada disminución de la masa tumoral, superior al 90 %, con persistencia exclusiva de focos microscópicos

G5 Ausencia de células tumorales invasivas

Respuesta patológica ganglionar

Tipo A Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia

Tipo B Ganglios linfáticos positivos, sin cambios postquimioterapia

Tipo C Ganglios linfáticos positivos, pero con evidencia de respuesta parcial

Tipo D Ganglios linfáticos con cambios postquimioterapia y sin afectación residual

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante

- Obtener una pRC puede ser un buen subrogado de SG, pero no todos los investigadores coinciden en esta afirmación.
- Metaanálisis Cortazar et al.
 - La pRC se correlacionaba con una mejor SG y SLE. A menor enfermedad residual (en la definición de pRC), las pacientes presentaron un mejor pronóstico.
 - La correlación entre la respuesta patológica y la evolución de las pacientes fue más fuerte para los tumores triple negativos, seguidos de los HER2+ con receptores hormonales negativos.
 - No encontró relación entre la tasa de mejora en pRC y una mejor SLE al introducir un nuevo tratamiento.
- Para la aprobación acelerada de nuevos fármacos con estudios en neoadyuvancia antes de tener datos de supervivencia, la FDA lo define como: ypT0/isypN0.
- La pRC es un parámetro adecuado para tumores HER2+ RH negativos y triple negativos.

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante

- Otros indicadores de respuesta:
 - Ki-67:
 - La importancia predictiva del Ki-67 varía con los estudios. La combinación de un Ki-67 basal alto, >25%, al diagnóstico junto con otros biomarcadores de evaluación pre-neoadyuvancia puede proporcionar información predictiva adicional para la respuesta al tratamiento.
 - Se asocia el ki-67 con la supervivencia libre de recaída a los 5 años en pacientes con cáncer de mama precoz y en tratamiento con terapia endocrina neoadyuvante.
 - TILs:
 - Las TIL más altas antes del tratamiento se correlacionaron con una mayor tasa de pCR en CMTN y HER2 +, pero no en tumores ER+.
 - Tumores con más del 50% de TIL parecen ser los que más responden a TNA.
 - Grado de elevación TIL durante TNA puede ser un indicador de respuesta microambiental tumoral e influir en la reducción tumoral postratamiento.
 - Subtipos moleculares:
 - El beneficio de supervivencia derivado de la neoadyuvancia varía entre los diferentes subtipos moleculares.
 - HR-positivos pronóstico más favorable; responden menos a la neoadyuvancia que los TN y HER2+.

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. ¿Qué pruebas debo hacer antes del TNA?

- **Diagnostico histológico e IHQ**
- **Mamografía bilateral**
- **Ecografía axilar con PAAF/BAG en caso de sospecha radiológica**
- **RMN mamaria basal con contraste:** es el mejor método para valorar la respuesta y planificar la cirugía.
- **Marcaje de la lesión**
- **Exploración física**

Monitorización de la respuesta

- **Exploración física en cada ciclo de tratamiento**
- **Mamografía se puede realizar sobre todo si hay calcificaciones**
- **Ecografía axilar:** método más preciso como predictor de respuesta en comparación con la mamografía y examen físico
- **RMN mama:** mejor predictor de respuesta, previo a la cirugía

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. ¿Qué pruebas debo hacer antes del TNA?

- **RMN mama: mejor predictor de respuesta, al final del tratamiento.**
 - Recordar que ninguna herramienta diagnóstica es perfecta en términos de confirmar o descartar la presencia de enfermedad residual tras la neoadyuvancia en todos los pacientes; incluso la evaluación patológica después del abordaje quirúrgico estándar no es completamente precisa.
 - No hay consenso sobre el momento óptimo de repetición de imágenes para evaluar la respuesta a la neoadyuvancia. Pautas actuales: no recomiendan imágenes de rutina durante la terapia sistémica, sino más bien respaldar la repetición de estudios de imagen previamente anormales, incluyendo mamografía y/o resonancia magnética, después de completar la terapia y antes de la cirugía.



4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. Estudio de extensión

Seguiremos el recomendado en la adyuvancia según el estadiaje

Ganglio centinela, ¿antes o después del TNA?

- Las tasas de respuesta patológica completa (pCR) en los ganglios linfáticos llega al 40%

El uso de GC y su *timing* sigue siendo un tema de debate

- Pacientes con cN0 (+ eco axilar negativa) pre TNA:
 - Se acepta BSGC pre-TNA
 - Se acepta BSGC pos-TNA
 - Tasa de RL ganglionar esbaja (CC+ RT: 0,5-2,3 %; MRM: 2,3-6,2 %)
 - En caso de GC afecto pre-TNA: se recomienda disección axilar
 - En caso de GC afecto pos-TNA: si ypN0i+ o ypN1mic en ganglio, se considera que son pacientes con enfermedad residual ganglionar, y la disección axilar es el estándar.

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. Estudio de extensión

- Pacientes con cN+:
 - No candidato a BSGC pre TNA
 - Las tasas de éxito de BSGC en términos de detección y precisión podrían ser menos favorables debido a alteraciones del drenaje linfático por quimioterapia. La tasa de identificación debe ser >90%.
 - Las recomendaciones serían:
 1. Estadificación axilar cuidadosa antes y después de la neoadyuvancia.
 2. Marcado adecuado con clips de todos los ganglios linfáticos anormales en el momento que se hace la biopsia previo a la neoadyuvancia.
 3. Discusión multidisciplinaria y uso de nomogramas desarrollados para seleccionar pacientes con más probabilidad de pCR antes de considerar GCSN.
 4. Uso de mapeo con doble trazador para identificar mejor los ganglios centinela.
 5. Realizar una disección axilar mínima con tres o más GCSN que incluya todos los ganglios marcados.
 6. Evaluación radiológica intraoperatoria de los ganglios linfáticos extirpados para verificar la eliminación correcta y completa de todos los ganglios marcados.
 7. Evaluación clínica y ecográfica intraoperatoria de la cavidad axilar para verificar la ausencia de otros ganglios sospechosos.
 8. Evaluación patológica precisa de los ganglios linfáticos para identificar pacientes con GLSN post-neoadyuvancia (ypN+ incluyendo ypN0i+ y ypN1mic) que obligaría a una disección axilar.

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. Tratamiento local posterior a TNA

- Las decisiones del tratamiento locorregional se deben basar tanto en la extensión clínica pretratamiento como en la respuesta obtenida.
- En caso de buena respuesta clínica y por imagen tras el TNA se propone cirugía conservadora (CC) +/- reconstrucción inmediata seguida de radioterapia.
- Se sugiere que la cirugía se lleve a cabo entre la 4-7 semana post tratamiento
- Las pacientes con RH + y/o HER2+ deberán realizar el tratamiento hormonal.

Radioterapia

- En las pacientes con afectación ganglionar axilar pre-TNA, estadios I-II y en las que se consiga una respuesta completa patológica, tanto en la mama como en la axila, se puede evitar irradiar los ganglios locorregionales.

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante

Tratamiento sistémico:

Factores predictores de respuesta completa patológica a esquemas con quimioterapia son:

- Receptores hormonales negativos y alto grado histológico
- Dosis acumuladas de antraciclinas y taxanos adecuadas
- Los tumores triple negativos y los HER2+ son los que presentan mejores tasas de respuesta

Cáncer de mama luminal

Tumores receptor hormonal positivo, HER2 negativo, Grado I-II y ki 67 < 25 %:

- Presentan una pobre respuesta a la quimioterapia y/u hormonoterapia neoadyuvante
- La pRC no es un factor pronóstico

Indicación: tratamiento hormonal

- Carcinoma lobulillar con ese perfil IHQ e histologías de bajo riesgo (coloide, mucinoso...)
- No se recomienda en pacientes premenopaúsicas, dada la menor tasa de pRC obtenida en los estudios. Sólo se propondría junto con inhibidores de aromatasa y supresión de la función ovárica con análogos o antagonistas de la GnRH.
- Los inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol o examestano) obtienen una mayor tasa de respuesta que el tamoxifeno, y por ello es el tratamiento de elección en pacientes posmenopaúsicas.
 - Consigue la misma tasa de respuestas y cirugía conservadora que la quimioterapia neoadyuvante.
- La duración mínima es de 4-8 meses, pero se individualizará según las condiciones físicas de la paciente y la respuesta clínica:
 - En caso de beneficio clínico, se puede continuar con el tratamiento >4 meses.
 - En caso de progresión se recomienda cirugía.

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. Tratamiento sistémico. Cáncer de mama luminal

Tumores receptor hormonal positivo, HER2 negativo, Grado III o/y ki 67 > 25 %:

Indicación: tratamiento quimioterapia

- El tratamiento de elección es un esquema secuencial de antraciclinas y taxanos.
 - En pacientes que no toleran antraciclinas, disponemos de un estudio con doxorubicina liposomal.
- Taxanos: aumentan pRC, tasa de cirugía conservadora y supervivencia global.
- Duración: 6-8 ciclos.
- Tras el tratamiento sistémico: tratamiento local y hormonal. En caso de no conseguir una respuesta completa patológica sólo disponemos de un estudio fase III en RH+/- HER2- (estudio CREATE-X) (1):
 - La adición de capecitabina x 8 ciclos mejora en la SLE a 2 años (82,8 % vs 74 %) y en la SG (94 % vs. 89,2 %).
 - El beneficio fue mayor en RH negativos que para RH+ (HR 0,58 vs. 0,84).
 - Por tanto, en pacientes jóvenes con enfermedad residual y tumores TN se podría considerar una opción.
 - En conclusión, se aconseja seguir solo con el tratamiento hormonal adyuvante independientemente de haber conseguido o no una pCR

1. Toi M, Lee S-J, Lee ES, Ohtani S, Im Y-H, Im S-A, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X, JBCRG-04) [abstract]. Presented at the 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2015; Abstr S1-07.

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. Tratamiento sistémico. Cáncer de mama triple negativo

- La pRC es un factor pronóstico en este subgrupo. Tras el TNA se consigue una conversión de cirugía conservadora de casi un 53%

Indicación: Quimioterapia, administración de antraciclinas y taxanos

- Nab-paclitaxel en el TNA:
 - Aumento significativo de pRC en las pacientes TN.
 - El 50 % de las pacientes era RH+ y, por tanto, el análisis de subgrupos solo puede ser generador de hipótesis.
 - La neurotoxicidad fue mayor para nab-paclitaxel.
 - Faltan datos de supervivencia.
- Sales de platino:
 - Son activas en el cáncer mama TN precoz y metastásico, sobre todo en pacientes BRCA1/2 mutadas
 - En TNA: los estudios muestran una mayor tasa de pRC, pero con mayor toxicidad.
 - Su impacto a largo plazo es desconocido, pero hay resultados de un estudio de 291 pacientes (solo 50 con mutaciones en BRCA1 y BRCA2), en el que la SLE a tres años sí que aumentó al añadir carboplatino.
 - En pacientes con tumores triple negativo el tratamiento neoadyuvante basado en platino se asocia a un incremento de pCR con el coste de un incremento de toxicidad hematológica.

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. Tratamiento sistémico. Cáncer de mama triple negativo

- Terapia dirigida: bevacizumab:
 - Combinar bevacizumab con quimioterapia en los tumores triple negativos aporta un beneficio significativo en pCR.
 - No se traduce en ausencia de enfermedad a largo plazo o en una mejor supervivencia global, por lo que no está indicado su uso.
- Inmunoterapia neoadyuvante:
 - Hay un conjunto de pacientes con tumores TN que tienen una respuesta inmune continua dentro del microambiente tumoral.
 - La expresión de PD-L1 es un método adaptativo de resistencia tumoral a los linfocitos infiltrantes de tumores que, a su vez son necesarios para la respuesta a la quimioterapia.
 - Los datos sugieren un papel para la regulación inmune de la respuesta a la quimioterapia y respaldan el concepto de que el bloqueo de los puntos de control inmunitario puede favorecer una respuesta duradera por parte de los mecanismos inmunes y en combinación con quimioterapia.

Tras el tratamiento sistémico: seguir las mismas pautas dadas de tratamiento local.

- En el caso de ypT1–4N0 y/o pN≥1 se recomienda administrar capecitabina (6-8 ciclos)
- Las sales de platino no se aconsejan en caso de no pCR
- En portadoras de BRCA1 o 2 con alto riesgo de recaída, el uso de olaparib se asoció a mejoras de la supervivencia libre de enfermedad invasiva.

4. Cáncer de mama precoz

c) Tratamiento neoadyuvante. Tratamiento sistémico. Cáncer de mama HER2+

- La baja expresión de los RH, HER2 IHC 3+, un valor alto de Ki-67, así como un número elevado de copias de HER2 se asocian significativamente con una mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante que incluya antiHER2
- La pRC es un factor pronóstico en este subgrupo.
- Todos los estudios en los que se administra trastuzumab neoadyuvante han mostrado un incremento en la tasa de respuesta.
- El orden en el que se administre las antraciclinas y el trastuzumab + taxano no tiene impacto en la pRC.
- Diferentes estudios han evaluado el papel del pertuzumab y el trastuzumab en el TNA, mostrando un aumento aún mayor en pRC.
- En julio de 2015, la EMA aprobó el uso del pertuzumab neoadyuvante para tumores >2 cm o N+.
- La adición de pertuzumab a trastuzumab neoadyuvante junto con quimioterapia aumenta sustancialmente la tasa de pCR, especialmente en aquellos que por PAM50 son tumores HER2 enrich o luminales.

Indicación: Quimioterapia que contenga antraciclinas y taxano concomitante con pertuzumab y trastuzumab

- En la mayoría de los estudios se objetiva una mayor tasa de pRC en los tumores RH- HER2 + tras la administración de la terapia anti-HER2.
- Para el TNA en pacientes HER2+ se administrará trastuzumab y pertuzumab concomitantes con taxano.
- Tras el tratamiento sistémico: seguir las mismas pautas dadas de tratamiento local y hormonal.
- Tras la cirugía se completará durante un año trastuzumab.

5. CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Resumen

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

5. Cáncer de mama localmente avanzado

a) Particularidades

El cáncer de mama localmente avanzado hace referencia a aquellos tumores inoperables o grandes y, por tanto, incluye el carcinoma inflamatorio. El manejo multidisciplinar (radiólogo, cirujano, oncólogo y radioterapeuta) en estas pacientes toma una mayor importancia, dado que el tratamiento sistémico neoadyuvante es el estándar.

- Representan el 10-20 % de todos los tumores de mama
- Comportamiento clínico y biológico heterogéneo
- Todas las pacientes tienen en común la presencia de gran masa tumoral o importante afectación ganglionar, con ausencia de metástasis a distancia.
- Los criterios de irresecabilidad son:
 - Ulceración de la piel, edema y eritema.
 - Fijación del tumor a la pared torácica.
 - Afectación axilar *bulky* fija y/o afectación supraclavicular o mamaria interna.
- Se incluyen:
 - Tumores inoperables E. IIIB-IIIC
 - Tumores operables E. IIB-IIIA

5. Cáncer de mama localmente avanzado

b) Tratamiento

- El tratamiento sistémico previo a la cirugía se ha convertido en el estándar para todas las pacientes con CLA: se seguirán las mismas indicaciones que en el tratamiento neoadyuvante
- Tras la cirugía: radioterapia +/- tratamiento hormonal (si RH+) +/- terapia biológica (si HER2+)



5. Cáncer de mama localmente avanzado

c) Carcinoma inflamatorio (CMI): Recomendaciones mínimas CMI (I)

Crterios diagnósticos

- Inicio rápido de eritema mamario, edema y/o piel de naranja en la mama, y/o aumento de temperatura local mamaria, con o sin una masa palpable subyacente
- Historia clínica de < 6 meses
- Eritema que ocupa al menos 1/3 de la mama
- Confirmación histológica de carcinoma invasivo

Muestra histológica

- Biopsia que confirme el diagnóstico
- En toda paciente que cumpla el diagnóstico clínico de CMI debe realizarse biopsia cutánea (2 como mínimo)
- En todos se hará determinación de receptores hormonales y HER2
- El diagnóstico es clínico, con la confirmación histológica de tumor invasivo
- **La presencia de invasión linfática dérmica es patognomónica, pero no es necesaria para la confirmación de un CMI**
- **Realizar diagnóstico diferencial con la mastitis inflamatoria**

5. Cáncer de mama localmente avanzado

c) Carcinoma inflamatorio (CMI): Recomendaciones mínimas (II)

Estadíaaje y estudio de imagen

- A toda paciente con CMI se le debe realizar mamografía bilateral, ecografía de la mama y axila.
- En caso de no objetivar masa por mamografía y/o eco, se aconseja RMN mamaria.
- Se debe realizar TAC toracoabodminal y gammagrafía ósea: El 30 % de las pacientes con CMI presentan metástasis de *novo*.
- El papel del PET/TAC en este grupo de pacientes aún no está establecido.

5. Cáncer de mama localmente avanzado

c) Carcinoma inflamatorio (CMI). Tratamiento: MULTIDISCIPLINAR

- En pacientes con CMI no metastásico el tratamiento incluye quimioterapia neoadyuvante, cirugía y disección ganglionar; posteriormente, radioterapia y tratamiento hormonal en caso de RH +.
- No hay un esquema quimioterápico específico: se seguirán los mismos esquemas neoadyuvantes propuestos.
- Se recomienda el uso de antraciclinas y taxanos.
- En pacientes con tumores HER2+ se recomienda el uso de trastuzumab.
- El tratamiento debe durar un mínimo de 4-6 meses.
- No se recomiendan las altas dosis ni bevacizumab.
- No hay datos del uso de quimioterapia en la enfermedad residual de esta población.

5. Cáncer de mama localmente avanzado

c) Carcinoma inflamatorio (CMI). ¿Cómo monitorizamos la respuesta?

Debe ser la combinación de:

- Exploración física (E/F) (3-4 semanas)
- Se realizará al final del tratamiento: mamografía + ecografía y RMN.
- Los estudios muestran que con la E/F y pruebas de imagen se infraestima la enfermedad residual en el 60 % de las pacientes.



5. Cáncer de mama localmente avanzado

c) Carcinoma inflamatorio (CMI). ¿Cuál es el tratamiento radical del CMI?

- Tras el tratamiento neoadyuvante se propondrá una MRM.
- Se permite la reconstrucción mamaria *diferida*.
- La mastectomía *skin sparing* y el ganglio centinela están contraindicados.
- La reconstrucción *inmediata* no se aconseja en la actualidad.



5. Cáncer de mama localmente avanzado

c) Carcinoma inflamatorio (CMI). ¿Qué papel tiene la radioterapia en el CMI?

- Disminuye la recaída locorregional.
- Todas las pacientes tras la MRM recibirán RT sobre:
 - Pared torácica
 - Ganglios axilares, infraclavicular y supraclavicular
- Se aconsejan dosis >50 Gy
- Se aplicarán 66 Gy en aquellas pacientes de mal pronóstico
 - <45 años
 - Márgenes positivos o próximos
 - ≥ 4 ganglios afectados tras la cirugía
 - Pobre respuesta al tratamiento neoadyuvante



6. CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE RECURRENTE Y METASTÁSICO

Resumen

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

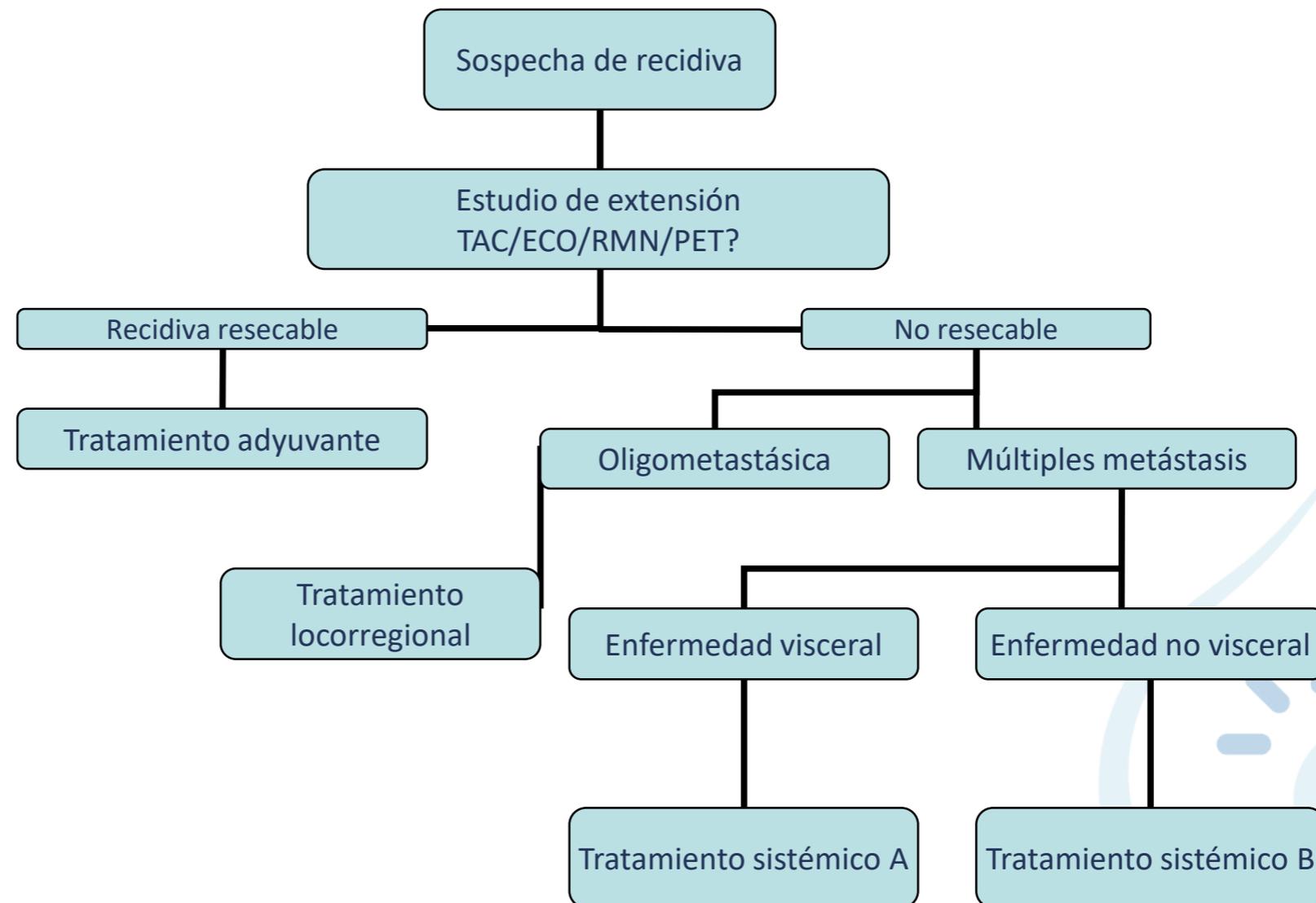
RES

ANE

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

a) **Generalidades.** ¿Qué estudio de extensión debe solicitarse en cáncer de mama localmente avanzado o recurrente?

Algoritmo tras sospecha recidiva: Estudio de extensión y actitud terapéutica (creado por el autor).



ECO: ecografía; PET: tomografía por emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

a) Generalidades. ¿Hemos de biopsiar toda recidiva?

- Siempre biopsia con aguja gruesa de toda recidiva si:
 - Fácilmente accesible y estado general conservado
 - Particularmente en la primera recidiva
- Posible cambio de subtipo histológico*
 - Cambio de RH positivo a triple negativo 5 %
 - Cambio de RH positivo a HER2 positivo 2 %
 - Cambio de TN a RH positivo en el 2 %
 - Anecdótico de TN a HER2.
- Toma de decisiones en función del cambio subtipo histológico (metástasis/primario)
 - Escasa evidencia científica.

*de Duenas EM, Hernandez AL, Zotano AG, Carrion RM, Lopez-Muniz JI, Novoa SA, et al. Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. Breast Cancer Res Treat. 2014;143(3):507-15



6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

a. **Generalidades.** ¿Cómo hemos de evaluar la respuesta al tratamiento sistémico en el cáncer de mama metastásico (CMM)?

- La evaluación de la respuesta al tratamiento se debe realizar en intervalos de 2-3 meses.
- Marcadores tumorales
 - Tomar decisiones en función de las variaciones es controvertido.
 - En caso de lesiones no medibles: incrementos del 20-30 % podrían ser indicativos de fracaso terapéutico.
- Valoración de respuesta radiológica (TAC)
- Las lesiones metastásicas se clasificarán en enfermedad medible o no medible. Dentro de la enfermedad medible, consideramos:
 - Metástasis ≥ 10 mm por TAC con corte de grosor no mayor de 5 mm.
 - Las adenopatías serán consideradas como medibles si el eje corto es ≥ 15 mm; en caso de ser menor, serán no medibles.

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

a) Generalidades. Valoración de respuesta radiológica. RECIST 1.1

Mejor respuesta	RECIST: cambios en la suma de diámetros mayores
Respuesta completa	Desaparición de lesiones; confirmado a las cuatro semanas
Respuesta parcial (RP)	30 % de reducción de la suma diámetro mayor; confirmado a las cuatro semanas
Enfermedad estable	No cumple criterios de RP o PE
Progresión de enfermedad (PE)	Incremento del 20 % con aumento mínimo de 5 mm

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;45(2):228-47.

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

a) Generalidades. Valoración de respuesta radiológica. RECIST 1.1

- Se valora:
 - La respuesta de las lesiones diana
 - La respuesta de las lesiones no diana
 - Aparición o no de lesiones nuevas

Table 1 – Time point response: patients with target (+/- non-target) disease.

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non-PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, and NE = inevaluable.

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;45(2):228-47.

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

b) Tratamiento. Criterios de selección del tratamiento en el CMM

TUMOR	PACIENTE	TRATAMIENTO	MÉDICO
Inmunofenotipo	Edad biológica	Datos de eficacia	Experiencia
Agresividad	Comorbilidades	Perfil toxicidad	<i>Guidelines</i> y protocolos
Localizaciones	Comedicación	Mono vs. combinación	Objetivo terapéutico
Respuesta a tratamiento previo	<i>Status</i> funcional	Mecanismo de acción	Presión asistencial
Duración de respuesta	Deseos y preferencias	Vía de administración	Especialización
Tipo de respuesta	Factores sociales	Barreras de acceso	Equipo multidisciplinario
<i>Tumor burden</i>	Calidad de vida	Coste	Ensayo clínico

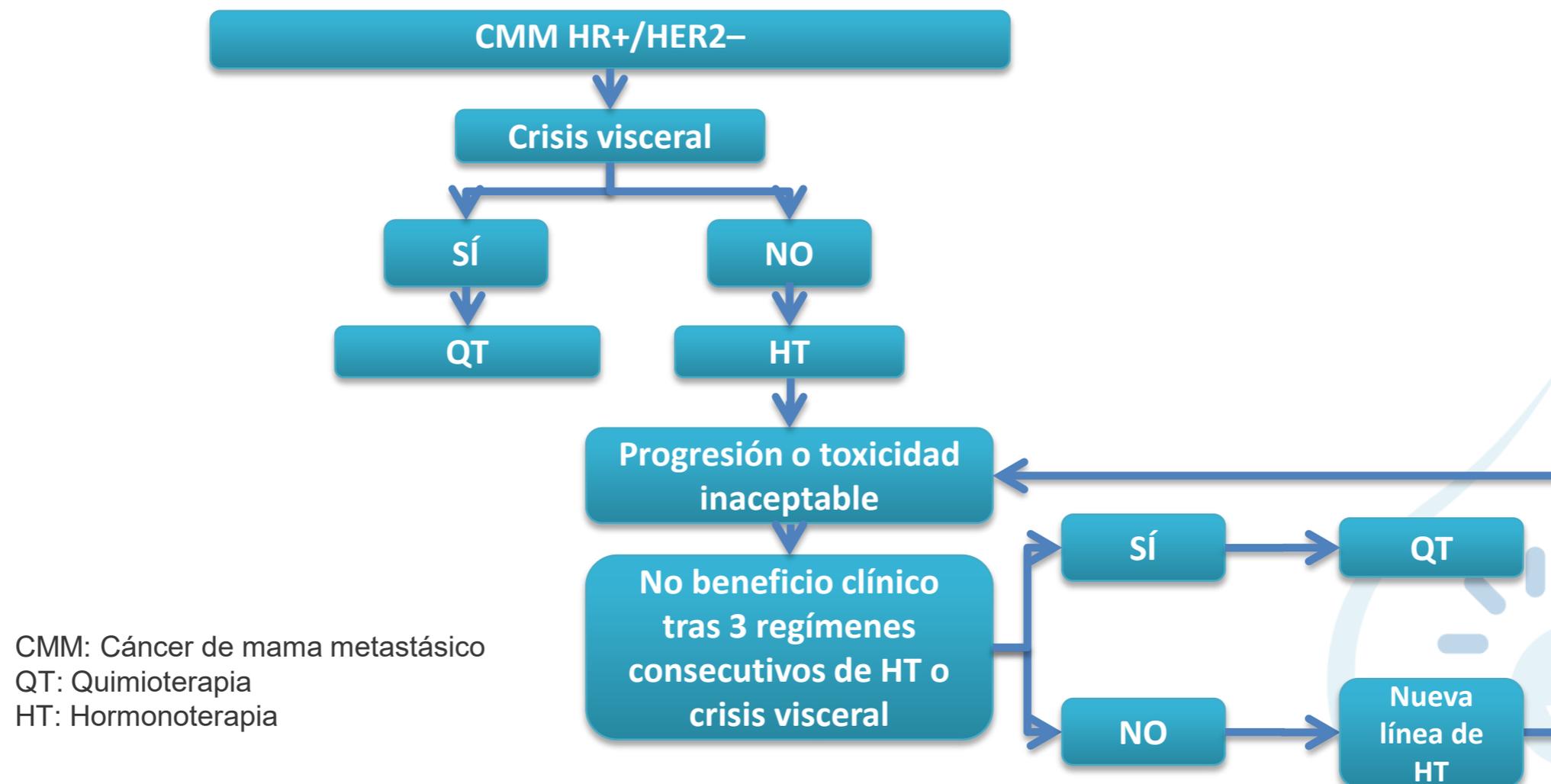
[Cardoso F](#), [Costa A](#), [Senkus E](#), [Aapro M](#), [André F](#), [Barrios CH](#), et al. 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). [Breast](#). 2017 Feb;31:244-259.

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

b) Tratamiento. Cáncer de mama avanzado luminal

Algoritmo terapéutico

- Recomendación guías NCCN tratamiento CMM RH+/HER2-



6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

b) Tratamiento. Tratamiento del CMM luminal: Resistencia y criterios selección HT

- El beneficio clínico (BC) se define como la respuesta o estabilización de la enfermedad de más de 24 semanas.
 - Resistencia primaria (recidiva en los dos primeros años de tratamiento adyuvante o en los seis primeros meses de primera línea para CMM)
 - Resistencias secundarias (recaída después de los dos primeros años de adyuvancia, o bien una recaída 12 meses después de finalizar HT adyuvante, o ≥ 6 meses tras primera línea).
- La elección del agente hormonoterápico óptimo se basa en tres factores:
 - Estado menopáusico de la paciente. IA CI si se conserva la función ovárica.
 - Historial previo de HT (HT utilizada y fecha del diagnóstico del CMM):
 - Progresión 12 meses después de finalizar la HT ayudante y CMM de novo: 1.^a línea.
 - Las pacientes que progresan a 1.^a línea o recidiva en curso o en los 12 meses de terminar HT ayudante serían elegibles para 2.^a línea.
 - Tras dos líneas de HT, continuar o no se basa en: BC líneas HT previas, carga tumoral y preferencias individuales del paciente.
 - Comorbilidades y perfil de seguridad

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

b) Tratamiento. Tratamiento del CMM luminal: Paciente premenopáusica

- **Primera línea:**
 - La combinación de AO y tamoxifeno ofrece mejores resultados que AO
 - La mejor opción de tratamiento, según datos del MONALEESA-7, es la combinación inhibidor de aromatasa + ribociclib + supresión de la función ovárica.
 - Según el ensayo MONARCH-2, la combinación fulvestrant + ademaciclib es beneficiosa frente a fulvestrant en pacientes con recidiva en curso o en los primeros 12 meses de finalizar tratamiento hormonal adyuvante.
 - A la progresión recidiva en curso o en los primeros 12 meses de finalizar tratamiento hormonal adyuvante, la adición de palbociclib a la combinación AO + F es beneficiosa, según el estudio PALOMA-3.
 - Se recomienda la anexectomía bilateral frente a la supresión química con análogos de la LHRH o la castración física por su mayor eficacia.
- **Segunda línea:**
 - Aunque no existe un estudio de fase III explorando la combinación de AO y IA o fulvestrant, es una opción a valorar a la progresión de AO y tamoxifeno, siguiendo posteriormente, las mismas recomendaciones que en pacientes posmenopáusicas.
 - A la progresión 1.ª línea con tamoxifeno/IA, la combinación de AO+fulvestrant+palbociclib ha demostrado mejores resultados que AO+fulvestrant.
 - La combinación fulvestrant + abemaciclib + AO también sería válida en base al estudio MONARCH-2.

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

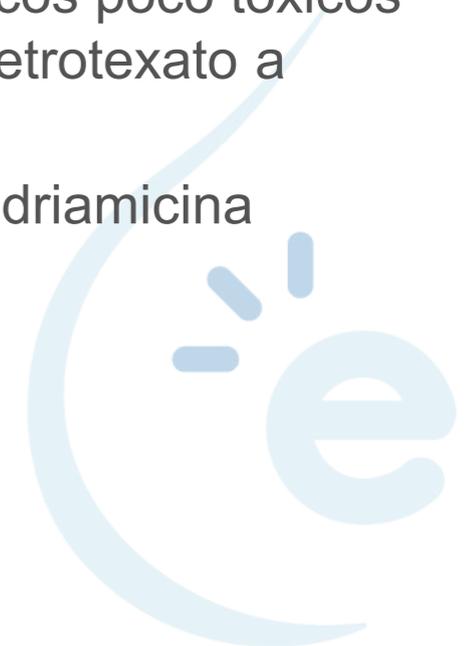
b) Tratamiento. Tratamiento del CMM luminal: Paciente posmenopáusica

- **Primera línea** (*de novo*, recidiva en curso en los primeros 12 meses después de finalizar tamoxifeno, o recidivas tardías de más de 12 meses del fin del inhibidor de aromatasa adyuvante):
 - IA son la opción de elección.
 - **Tamoxifeno y fulvestrant* 500 mg cada 28 días** son buenas opciones también.
 - El tratamiento de elección es la combinación de inhibidor de aromatasa con palbociclib/ribociclib/abemaciclib o fulvestrant + ribociclib.
- **Segunda línea:**
 - Progresión a tamoxifeno:
 - Equivalencia o ligera superioridad de IA (menos tóxicos) vs. progestágenos.
 - Fulvestrant (250 mg cada 28 días) es equivalente a anastrozol
 - Fulvestrant 500 mg + palbociclib, fulvestrant + abemaciclib, y fulvestrant 500 mg + ribociclib son superiores a fluvestrant
 - Progresión a IANE
 - Exemestano y fulvestrant (250 mg cada 28 días) son equivalentes.
 - **Fulvestrant 500 mg o exemestano + everolimus** son las opciones de elección, con perfiles de toxicidad diferente.
 - Fulvestrant 500 mg + palbociclib, fulvestrant + abemaciclib, y fulvestrant 500 mg + ribociclib son superiores a fluvestrant
 - **Fulvestrant + alpelisib** es el tratamiento de elección en pacientes con mutación en PI3K y que no hayan progresado a inhibidor de ciclinas.

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

b) Tratamiento. CMTN y luminal hormonorresistente. Generalidades y tratamiento

- CMTN se caracteriza por su curso evolutivo agresivo, a diferencia de la mayoría de tumores luminales, con tasas de SG de 18 vs. 36 meses.
- La quimioterapia (CT) es el tratamiento estándar para este subgrupo de pacientes, empleando generalmente la monoterapia y buscando las terapias de combinación para pacientes con enfermedad agresiva, sintomática o peligrosa para la vida.
- Enfermedad luminal (lenta evolución) frente a TN:
 - Tras HT y sin crisis visceral, continuar con agentes quimioterápicos poco tóxicos y agentes orales (capecitabina y vinorelbina, ciclofosfamida y metrotexato a dosis metronómicas)
 - Seguimiento de agentes intravenosos con buen perfil de toxicidad: adriamicina liposómica, eribulina y nab-paclitaxel.



6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

b) Tratamiento. CMM TN y luminal hormonorresistente. Tratamiento según líneas

- **Primera línea**
 - Tratamiento de elección basado en antraciclinas y taxanos.
 - En pacientes con enfermedad agresiva, valorar esquemas con taxanos/capecitabina y bevacizumab.
 - En pacientes con mutación BRCA, carboplatino ofrece ORR y SLP superior a docetaxel.
 - Recientemente aprobada por FDA y EMA, no en España, la combinación de nab-paclitaxel y atezolizumab en pacientes con PD-L1 \geq 1%
- **Segunda línea y posteriores**
 - En pacientes pretratados con antraciclinas y taxanos y tras 3.^a línea, la eribulina ha demostrado superioridad frente al tratamiento de elección en términos de SG.
 - En pacientes pretratados con antraciclinas y taxanos, la eribulina es equivalente a la capecitabina.
 - Otras opciones incluyen agentes orales como la capecitabina y la vinorelbina
 - Agentes intravenosos como nab-paclitaxel, adriamicinas liposómicas y carboplatino + gemcitabina
 - Sacituzumab govitecan en pacientes tratadas con dos esquemas previos de quimioterapia,

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

b) Tratamiento. CMM HER2 positivo. Tratamiento según líneas

- Primera línea
 - Tratamiento de elección en pacientes de *novo* o recaídas a los 12 meses del fin de trastuzumab adyuvante: docetaxel + trastuzumab + pertuzumab.
 - Recidiva en los seis primeros meses de trastuzumab adyuvante: T-DM1.
 - En pacientes RH positivos con escasa carga tumoral se puede valorar IA+ trastuzumab/lapatinib.
 - Como alternativa, taxanos o vinorelbina con trastuzumab.
- Segunda línea y posteriores
 - Tratamiento de elección: T-DM1.
 - Como alternativas, capecitabina + trastuzumab/lapatinib, lapatinib + trastuzumab (sobre todo en RH negativos).
 - Siempre mantener terapia anti-HER2 en caso de beneficio clínico en líneas previas y estado general mantenido del paciente.
 - En pacientes con metástasis cerebrales exclusivas, capecitabina + lapatinib han demostrado actividad en un estudio de fase II.
 - En pacientes con más de 5 líneas en enfermedad avanzada, DS-8201, un anticuerpo conjugado de trastuzumab y un derivado de deruxtecan (aprobado por la FDA), ha mostrado eficacia en estudio fase 1-2.

6. Cáncer de mama localmente avanzado y recurrente

b) Tratamiento. CMM. Múltiples líneas de tratamiento

- El 40 % de las pacientes reciben cuatro líneas de tratamiento en CMM.
- Mantener tratamiento en caso de beneficio clínico previo y estado general del paciente mantenido.
- CMM luminal de lenta evolución y poco agresivo: priorizar toxicidad frente eficacia.
 - Primero agotar líneas de hormonoterapia
 - Intentar agentes orales seguidos de agentes intravenosos poco tóxicos (eribulina, doxorrobicina liposómica pegilada, nab-paclitaxel)
- CMTN
 - Escasa tasa de respuestas a partir de 3.^a línea.
 - 1/3 de los pacientes recibirán 4.^a línea.



6. Cáncer de mama localmente recurrente y metastásico

c) Manejo locorregional de la enfermedad metastásica y del tumor primario.

Cirugía del tumor primario en pacientes con CMM *de novo*

- Los estudios retrospectivos sugieren que la cirugía del tumor primario intacto aumenta la supervivencia.
- En cambio, los primeros resultados de los ensayos clínicos aleatorizados no demuestran de forma convincente que la cirugía del tumor primario mejore la supervivencia global.
- Basándose en un ensayo multicéntrico, la tasa de progresión agentes orales seguidos de agentes intravenosos poco tóxicos), pero los resultados de calidad de vida fueron similares o mejores en varios momentos en comparación con la terapia local.
- Se podría **considerar la cirugía** del tumor primario *tras el tratamiento sistémico inicial únicamente* para aquellas mujeres que precisen una **paliación de síntomas**, para **prevenir complicaciones inminentes** (tales como ulceración, sangrado y dolor, o enfermedad ganglionar regional) o en casos muy seleccionados con metástasis única o enfermedad oligometastásica no agresiva.

6. Cáncer de mama localmente recurrente y metastásico

c) Manejo locorregional de la enfermedad metastásica y del tumor primario. Manejo locorregional de la enfermedad metastásica

- Los tumores con baja carga tumoral metastásica pueden beneficiarse de tratamientos locales.
- No disponemos de ensayos aleatorizados frente a terapias sistémicas.
- La toma de decisión de un tratamiento local debe ser individualizada y discutida con el paciente.

¿Qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento locorregional?

- Los que reúnan factores pronósticos favorables:
 - ECOG, edad, comorbilidades.
 - Lesiones solitarias/escasas y limitadas a un único órgano.
 - ILE largo.
 - Resección completa.



6. Cáncer de mama localmente recurrente y metastásico

c) Manejo locorregional de la enfermedad metastásica y del tumor primario.

Metástasis hepáticas aisladas

Metaanálisis cirugía 2011 (19 trabajos y 553 pacientes)

- ILE aparición M+ hepáticas = 40 m
- Tasa de mortalidad 0-6 %
- Tasa de complicación 21 %
- Mediana de SG fue de 40 meses
- SG a 5 años fue del 40 %

Factores *pronósticos* desfavorables

- Márgenes quirúrgicos afectados y
- RRHH negativos

Alternativas a la cirugía

- Ablación por radiofrecuencia, etanolización percutánea o crioablación
- RT estereotáctica, RT interna selectiva
- Ablación por quimioembolización transarterial



6. Cáncer de mama localmente recurrente y metastásico

c) Manejo locorregional de la enfermedad metastásica y del tumor primario.

Metástasis pulmonar aislada

- SG a 5 años = 38-58 %
- Mediana SG = 3,5 a 4,2 años

La resección pulmonar es diagnóstica, y en ocasiones terapéutica

Principales factores pronósticos:

- Lesiones solitarias
- ILE >36 m
- Tamaño de la lesión <2 cm

Alternativas a la resección quirúrgica:

- Radioterapia estereotáctica
- Ablación por radiofrecuencia



6. Cáncer de mama localmente recurrente y metastásico

c) Manejo locorregional de la enfermedad metastásica y del tumor primario.

Metástasis óseas aisladas

- Sólo en el 7-8 % la enfermedad ósea metastásica es única
- Recaída de mejor pronóstico
- SG de hasta 65 meses

Característico de mejor pronóstico

- Lesiones esternales únicas → esternocostotomías
 - 34 % de las recaídas óseas únicas
 - Permanecen largo tiempo solitarias
- Lesiones vertebrales únicas → vertebrectomía
- Lesiones únicas periarticulares → prótesis articulares completas

Factores pronósticos favorables

- Ausencia de fractura
- Resección R0

Alternativas locales al tratamiento quirúrgico.

RT conformada, ablaciones



6. Cáncer de mama localmente recurrente y metastásico

c) Manejo locorregional de la enfermedad metastásica y del tumor primario.

¿Añadimos tratamiento sistémico?

Quimioterapia:

Ensayo CALOR (SABCS'12)

QT mejora frente a no QT

- SLE 5 años= 69 % vs. 57 %
- SG 5 años = 88 % vs. 76 %

Principalmente si RH-:

- DFS a 5 años 67 % vs. 35 %
- SG a 5 años 79 % vs. 69 %

Es recomendable el tratamiento quimioterápico sistémico “adyuvante” tras acción local, sobre todo si RRHH- (y si RRHH+, tratamiento con HT, y si HER2+, terapia anti-HER2) y RT

6. Cáncer de mama localmente recurrente y metastásico

c) Manejo locorregional de la enfermedad metastásica y del tumor primario.

¿Añadimos tratamiento sistémico?

Hormonoterapia si RRHH+:

Por analogía, se admite tratamiento HT “adyuvante”, por beneficio en el escenario adyuvante.

Ensayo aleatorizado (SAKK2382):

CM de buen pronóstico (RRHH+, ILP >12 m y enfermedad oligometastásica = <3 cm, < 3 lesiones).

Exéresis + RT → Tamoxifeno vs. observación

- SLE → 6,5 vs. 2,7 años
- SLE a 5 años → 61 % vs. 40 %,
- No mejoría en SG (11,5 vs. 11,2 años, $p=0,79$),
 - Si premenopáusicas SG a 5 años 90 % vs. 67 % ($p = 0,175$)



6. Cáncer de mama localmente recurrente y metastásico

c) Manejo locorregional de la enfermedad metastásica y del tumor primario.

CONCLUSIONES

- Los tumores con baja carga tumoral metastásica pueden beneficiarse de tratamientos locales.
- No disponemos de ensayos aleatorizados frente a terapias sistémicas.
- La toma de decisión de un tratamiento local debe ser individualizada y discutida con la paciente.
- Indicado si hay factores pronósticos favorables:
 - ECOG, edad, comorbilidades.
 - Enfermedad oligometastásica y de órgano único.
 - ILE largo.
 - Resección completa.

Se aconseja tratamiento QT sistémico “adyuvante” tras acción local, HT (si RRHH-) y anti-HER2 (si HER2+), así como RT, principalmente si es premenopaúsica.

7. SITUACIONES ESPECIALES

Resumen

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

7. Situaciones especiales

a) Cáncer de mama en el varón

- Supone menos de un 1 % de todos los cánceres de mama.
- Aproximadamente un 80-90 % de los cánceres de mama en los hombres tienen receptores de estrógenos positivos, y el 65-92 %, receptores de progesterona positivos.
- El enfoque terapéutico del cáncer de mama en el varón no difiere del tratamiento general del cáncer de mama.
- La cirugía suele ser mastectomía.
- El tratamiento hormonal con más evidencia es el tamoxifeno.
- La quimioterapia y los tratamientos biológicos proceden de la extrapolación de los fármacos utilizados en el cáncer de mama de la mujer.



7. Situaciones especiales

a) Cáncer de mama en el varón

ASCO ha publicado una guía de consenso sobre el manejo del cáncer de mama en varón con las siguientes recomendaciones principales:

- La mayoría de las características de manejo del cáncer de mama en el varón son similares a las usadas en la mujer.
- Los varones con cáncer de mama hormonosensible candidatos a tratamiento adyuvante deben recibir tamoxifeno con una duración inicial de 5 años. Aquellos con contraindicación a tamoxifeno, deben recibir un análogo de LHRH en combinación con un inhibidor de la aromatasa.
- En pacientes de muy alto riesgo puede ofrecerse 5 años más de tratamiento hormonal.
- Los varones afectos de cáncer de mama avanzado o metastásico hormonosensible, deben incluir tratamiento hormonal en su primera línea de tratamiento excepto en caso de crisis visceral. Los tratamientos antidiaria deben ser utilizados en enfermedad avanzada con las mismas indicaciones que las pacientes mujeres.
- La mamografía ipsilateral anual se debe ofrecer a todos los varones con historia de cáncer de mama tratados con tumorectomía, independientemente de la predisposición genética.
- La mamografía contralateral anual se debe ofrecer a los varones con historia de cáncer de mama y predisposición genética. La resonancia magnética no debe recomendarse de forma rutinaria.
- Los varones con cáncer de mama deben tener la opción de ser valorados en unidades de consejo genético y de la realización de test de los genes de predisposición.

7. Situaciones especiales

b) Tumor filodes

- Son tumores poco frecuentes (suponen menos de un 1 % de todos los cánceres de mama), compuestos tanto por elementos estromales como epiteliales.
- La edad de diagnóstico más frecuente es entre los 30 y 40 años.
- El tratamiento principal del tumor filodes, ya sea benigno, *borderline* o maligno, es la extirpación quirúrgica mamaria, con márgenes libres de ≥ 1 cm.
- El vaciamiento ganglionar axilar en principio no es necesario.
- El papel de la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia son inciertos.



7. Situaciones especiales

c) Cáncer de mama y embarazo

- El diagnóstico de cualquier cáncer durante el embarazo es una situación poco frecuente, con una incidencia de 1 cada 10.000 mujeres embarazadas.
- En un 70-100 %, serán carcinomas de tipo ductal, y más frecuentemente con características de agresividad (grado III en un 40-95 %, invasión linfovascular, receptores hormonales negativos y HER2 positivo según las series de hasta 30-40 %).
- La decisión del tratamiento requiere de un equipo multidisciplinar (ginecología, obstetricia, cirugía, oncología).
- La radioterapia y la hormonoterapia están contraindicadas.
- La quimioterapia se puede utilizar a partir del segundo trimestre. Dentro de los quimioterápicos con más experiencia en esta situación, son las antraciclinas (esquemas tipo FAC).
- Se desaconseja el uso de trastuzumab y otros agentes antiHER2, como Pertuzumab y TDM1.

7. Situaciones especiales

d) Enfermedad de Paget

- La enfermedad de Paget de la mama se caracteriza por la presencia de células neoplásicas en la epidermis del complejo areola-pezón.
- Se trata de una entidad poco frecuente, suponiendo un 1-4 % de todos los cánceres de mama.
- En un 80-90 % de casos se asocia a una neoplasia subyacente en la mama, ya sea in situ o infiltrante.
- En cuanto a la cirugía, las opciones son la mastectomía y la cirugía conservadora con radioterapia complementaria. Debe asegurarse a excisión del tumor mamario asociado.
- La necesidad de quimioterapia y/ o hormonoterapia dependerá de las características del tumor asociado.

7. Situaciones especiales

e) Tumor primario oculto con adenopatías axilares

- Se trata de un entidad poco frecuente.
- Ante su diagnóstico, tras la biopsia deberá realizarse el estudio inmunohistoquímico de los receptores hormonales y el HER2, así como la realización de una mamografía y ecografía mamarias.
- La resonancia magnética permite identificar el primario de mama en algunos casos, hasta en un 50-70 % en algunas series.
- Las opciones de tratamiento incluyen la mastectomía con vaciamiento ganglionar axilar, o el vaciamiento ganglionar axilar con radioterapia mamaria.
- La quimioterapia, la hormonoterapia o los tratamientos biológicos se administrarán según las recomendaciones del estadio de la enfermedad, y el subtipo de enfermedad.

7. Situaciones especiales

f) Paciente anciana

- El cáncer de mama es una enfermedad asociada a la edad. La edad media de diagnóstico es de 61 años.
- Las pacientes ancianas con cáncer requerirán de una valoración geriátrica integral.
- La aplicación de algunas escalas (como la escala VES-13, ante el diagnóstico de cáncer de mama en la anciana), permiten detectar aquellas pacientes que requieren de una evaluación geriátrica integral antes de iniciar un tratamiento oncológico.



8. TRATAMIENTO DE SOPORTE

Resumen

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

8. Tratamiento de soporte

a) Hematopoyético. Uso de factores estimuladores de colonias granulocíticas (CSF) en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia

- La profilaxis primaria está indicada en:
 - Pacientes que reciben esquemas de quimioterapia con un riesgo de fiebre neutropénica > 20 %.
 - Se puede considerar en pacientes que reciben esquemas de quimioterapia con un riesgo entre el 10 y 20 % en pacientes con factores de riesgo de fiebre neutropénica.
 - En ambos casos se considerará el tratamiento si la intención de la quimioterapia es curativa o prolonga la supervivencia, o para el control de síntomas si se asocian otros factores de riesgo de fiebre neutropénica.
- La profilaxis secundaria está indicada en:
 - pacientes con una neutropenia limitante de dosis en los casos que la reducción o retraso de dosis se asocie a un peor pronóstico.
 - pacientes que han presentado un episodio de fiebre neutropénica.
- El uso terapéutico está indicado en pacientes que presenten factores de riesgo para tener complicaciones asociadas a la infección.

8. Tratamiento de soporte

a) Hematopoyético. Uso de factores estimuladores de la eritropoyesis (ESA)

- El uso de ESA en pacientes con CM avanzado se ha asociado con una disminución en la supervivencia y en el control locorregional.
- El tratamiento con ESA en pacientes con cáncer aumenta el riesgo de accidentes tromboembólicos.
- Si se utilizan ESA , debe hacerse sólo en pacientes que reciben tratamiento, no se deben superar los 12gr/dl de hemoglobina y se debe sopesar muy bien el riesgo individual de cada paciente.



8. Tratamiento de soporte

b) Agentes moduladores de hueso (AMH)

- Los AMH previenen los eventos relacionados con el esqueleto en las pacientes con metástasis óseas, y deben administrarse lo más pronto posible en las pacientes con cáncer de mama con evidencia de destrucción ósea.
- Los bifosfonatos reducen el riesgo de recaída y muerte en pacientes con cáncer de mama precoz y bajos niveles de estrógenos.
- El denosumab aumenta la supervivencia en pacientes que reciben tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa.
- Los AMH previenen la pérdida de densidad mineral ósea asociada con la supresión ovárica o el tratamiento con inhibidores de aromatasa.
- En el estudio D-CARE no se encuentran diferencias en la supervivencia libre de metástasis óseas con el tratamiento adyuvante con denosumab pacientes con estadios II y III de cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante o neoadyuvante.
- Antes de iniciar cualquier tratamiento con AMH, todas las pacientes deben realizarse una revisión dental e iniciar la toma de calcio y vitamina D (1.000 mg de calcio y 800-1000 mg UI de vitamina D).

8. Tratamiento de soporte

d) Manejo de toxicidades. Toxicidad cardíaca

Los largos supervivientes de un cáncer que han sido tratados con tratamientos cardiotóxicos o radioterapia deben ser informados del riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares.

Toxicidad cardíaca por antraciclinas:

- La toxicidad más frecuente de las antraciclinas es la tardía (entre 1 y 10 años) tras la administración del fármaco.
- La miocardiopatía producida por las antraciclinas es inicialmente asintomática, pero puede evolucionar hasta una insuficiencia cardíaca congestiva por miocardiopatía dilatada.
- El factor de riesgo más importante es la dosis acumulada de fármaco recibido.
- Aunque la miocardiopatía es irreversible, el diagnóstico precoz puede ayudar a minimizar los efectos cardíacos de las antraciclinas, por lo que se recomienda una adecuada monitorización de las pacientes que reciben antraciclinas.

8. Tratamiento de soporte

d) Manejo de toxicidades. Toxicidad cardíaca

Toxicidad cardíaca por fármacos anti-HER 2:

- La cardiotoxicidad producida por el trastuzumab suele ser asintomática, con un descenso en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y reversible, pero siempre debe realizarse monitorización de la FEVI durante el tratamiento.
- La combinación de trastuzumab con antraciclinas no se recomienda, por el alto riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.
- La combinación de pertuzumab con trastuzumab no aumenta el riesgo de toxicidad cardíaca.
- La administración concomitante de trastuzumab y/o pertuzumab con antraciclinas liposomiales se ha demostrado segura.
- La toxicidad cardíaca de TDM-1 es baja, según los datos de que disponemos. Se recomienda monitorización de la FEVI durante el tratamiento.

8. Tratamiento de soporte

d) Manejo de toxicidades. Neuropatía por paclitaxel

- La toxicidad neurológica más frecuente del paclitaxel es una neuropatía sensitiva limitante de dosis.
- Hasta en el 80 % de las pacientes tiene síntomas más allá de los dos años de completar el tratamiento, y en aproximadamente el 25 % de los casos son severos.
- Sobre la base de la evidencia no hay ningún tratamiento que prevenga esta neuropatía.
- Para el tratamiento puede utilizarse la duloxetina.



8. Tratamiento de soporte

e) Fertilidad. Preservación de la fertilidad

- El asesoramiento y las técnicas para preservar la fertilidad de las pacientes con cáncer de mama no suponen un retraso en el tratamiento oncológico (cirugía o quimioterapia) si estas pacientes se remiten de forma temprana a los especialistas en preservación de fertilidad.
- El porcentaje de infertilidad y su recuperación depende de:
 - la edad
 - el estado de fertilidad antes del tratamiento
 - el tipo de quimioterapia y la dosis recibida
- La congelación de embriones es el único método que se ha usado con éxito y de forma extensa para la preservación de la fertilidad femenina. El resto de métodos son todavía considerados experimentales.
- La vitrificación de ovocitos es la técnica de elección para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer de mama si se dispone de tiempo para la estimulación ovárica.
- El embarazo no aumenta el riesgo de recaída o mortalidad en las pacientes con cáncer de mama, independientemente del status de los receptores hormonales

9. SEGUIMIENTO Y HÁBITOS DE VIDA

Resumen

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

9. Seguimiento y hábitos de vida

a) Objetivos del seguimiento tras tratamiento adyuvante

- Detectar de forma precoz las recaídas.
- Control de los efectos secundarios de los tratamientos administrados.
- Fomentar hábitos de vida saludables.



9. Seguimiento y hábitos de vida

a) Seguimiento tras tratamiento adyuvante

- El seguimiento exhaustivo no ha demostrado detectar antes las recaídas ni aumentar la supervivencia.
- El uso de analíticas, marcadores tumorales, rastreo óseo, radiografías de tórax, ecografías hepáticas, TAC, RNM o PET no está recomendado en el seguimiento de rutina del cáncer de mama si la paciente no refiere ningún signo o síntoma de sospecha de recaída.
- El seguimiento con mamografías ha demostrado una reducción del riesgo de la mortalidad en todas las edades.



9. Seguimiento y hábitos de vida

a) Seguimiento tras tratamiento adyuvante. Recomendaciones de seguimiento

¿Qué pedir?	Periodicidad de las pruebas
MAMOGRAFÍA	Anual
REVISIÓN GINECOLÓGICA si tamoxifeno	Anual
DMO si inhibidores de aromatasa o tamoxifeno en premenopaúsicas	Bianual
PERFIL DE LÍPIDOS si hormonoterapia	Cada 6 meses

DMO: Densitometría ósea

Periodicidad de las visitas:

1.º año cada 4 meses; 2.º-5.º año cada 6 meses; a partir del 5.º año, anual

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

9. Seguimiento y hábitos de vida

b) Hábitos de vida saludables

- Evitar el sobrepeso.
- Dieta rica en verduras, fruta, aceite de oliva, pescado y legumbres, y bajo consumo de productos grasos, carne, embutidos, dulces y bebidas azucaradas.
- Hacer ejercicio físico.
- No fumar.
- Ingerir alcohol de forma moderada.





#PrácticaCáncerMama

Anexos



IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 1. CRIBADO, DIAGNÓSTICO/ESTADIFICACIÓN Y CONSEJO GENÉTICO.

A. CRIBADO

Lo que dicen las guías

Anexo Capítulo 1

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Lo que dicen las guías

	NCCN (NCCN Breast Cancer Screening and Diagnosis Version 1.2016 — July 27, 2016.)	ASCO (ASCO Perspective on Mammography Screening for Breast Cancer February 13, 2014)	ESMO (ESMO breast cancer guidelines 2015)
Indicaciones	a.- Mujeres \geq 35 años y riesgo \geq 1,7 modelo de Gail b.- Mujeres con historia de CLIS o hiperplasia ductal atípica c.- Mujeres con riesgo \geq 20% por historia familiar d.- Mujeres \geq 25 años y antecedente de RT torácica entre los 10 y los 30 años	Mujeres a partir de los 40 años y no define fin En 2014, ante los resultados de estudios aleatorizados que no muestran reducción de la mortalidad en las mujeres de 40-59 años de edad aconsejan discutir con las pacientes los beneficios y riesgos	a.- Mujeres de 50 a 69 años b.- Mujeres con historia familiar (con o sin mutación BRCA)
Actuaciones	Mamografía + exploración mamaria (+ RM en los grupos c y d)	Mamografía	a.- Mamografía b.- Mamografía + RM
Frecuencia	Semestral/anual	Anual	a.- bianual b.- anual (iniciar 10 años antes del caso más joven)

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 1. CRIBADO, DIAGNÓSTICO/ESTADIFICACIÓN Y CONSEJO GENÉTICO.

B. DIAGNÓSTICO CATEGORÍAS BI-RADS

Anexo

Anexo Capítulo 1

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Sistema BI-RADS

Categoría	Significado
0	Se precisa evaluación adicional por imagen
1	Negativa
2	Benigna
3	Probablemente benigna
4	Sospechosa
	4a Baja sospecha
	4b Sospecha media
	4c Alta sospecha
5	Altamente sugestiva de malignidad
6	Maligna probada (AP +)

Adaptado de: D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013 [Available from: www.acr.org].

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 1. CRIBADO, DIAGNÓSTICO/ESTADIFICACIÓN Y CONSEJO GENÉTICO.

C. ESTADIFICACIÓN *VALORACIÓN DEL RIESGO* *3 PASOS A SEGUIR*

Anexo

Anexo Capítulo 1

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

VALORACIÓN DEL RIESGO

Clasificación del subtipo intrínseco

Paso 1

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Pasos para la clasificación por subtipos (creada por el autor)

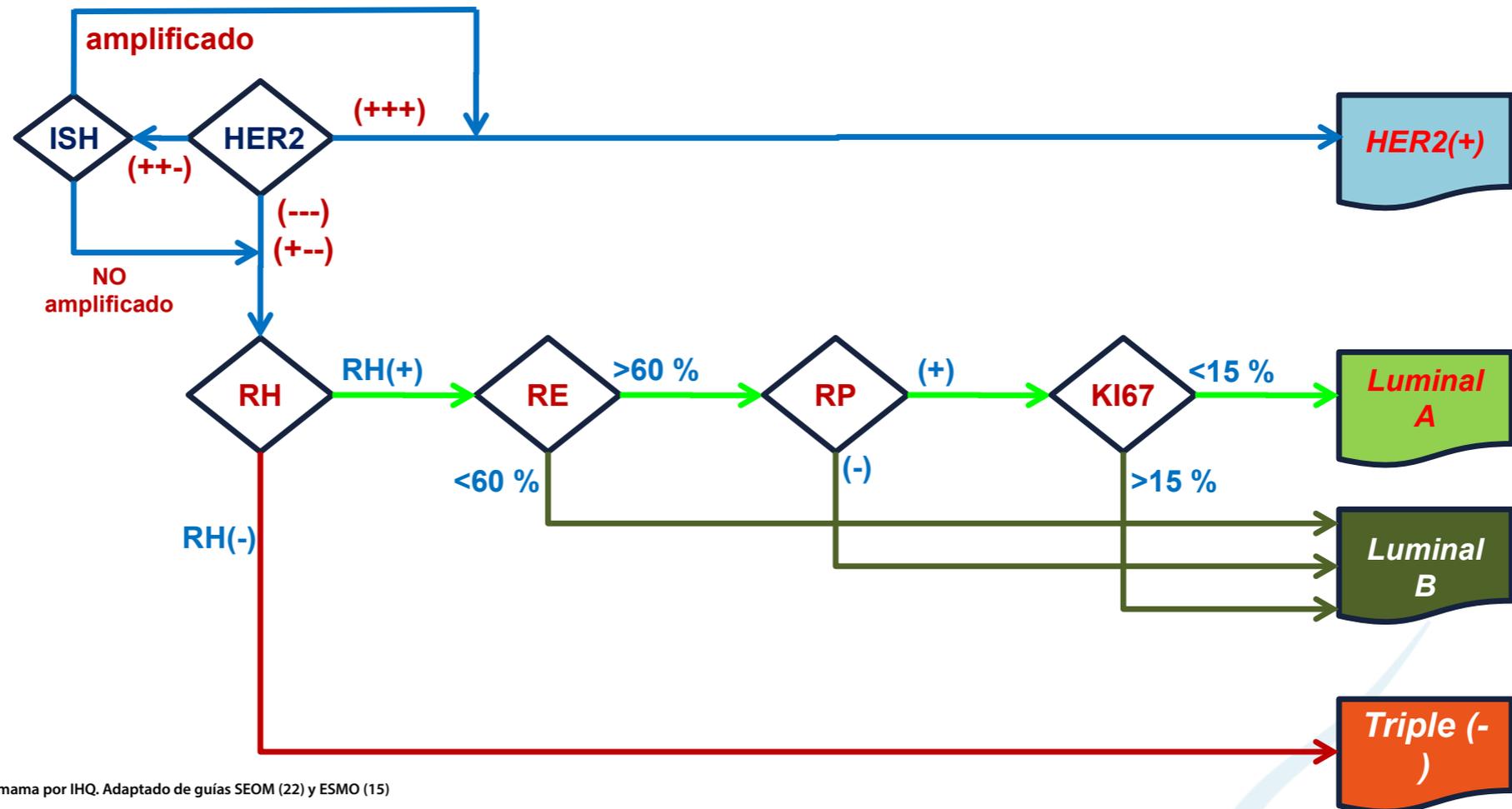


Tabla 3. Resumen de subtipos intrínsecos de cáncer de mama por IHQ. Adaptado de guías SEOM (22) y ESMO (15)

Subtipo intrínseco	Características	Tipos	Características	Pronóstico	Tratamiento principal
LUMINAL	RH(+)/ HER2(-)	A	RE(+) >60 % y RP(+) y Ki-67 < 13-15 %	El de MEJOR PRONÓSTICO	HT
		B	RE(+) <60 % ó RP(-) ó Ki-67 > 15 %	PRONÓSTICO VARIABLE	QT seguido HT
HER2(+)	HER2(+++) o ISH amplificado	RH(-)		BUEN PRONÓSTICO (si se trata)	QT + antiHER2
		RH(+)	Luminal B HER2		QT + antiHER2 + HT
TRIPLE(-)	RE(-)/RP(-)/HER2(-)			El de PEOR PRONÓSTICO	QT

HT: hormonoterapia; QT: quimioterapia; RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona.

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

VALORACIÓN DEL RIESGO

Valoración de los factores pronósticos clásicos

Paso 2

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Valoración de los factores pronósticos clásicos

	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO		
FACTORES		Intermedio	Intermedio/ alto	alto
Ganglios afectados	N0	N1(1-3+)	N2(4-9+)	N3(≥ 10)
Tamaño tumoral	< 2 cm	> 2 cm		
Grado	G1	G2	-	G3
Edad	< 30 años			
Histología	Mucinoso, papilar y tubular			

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

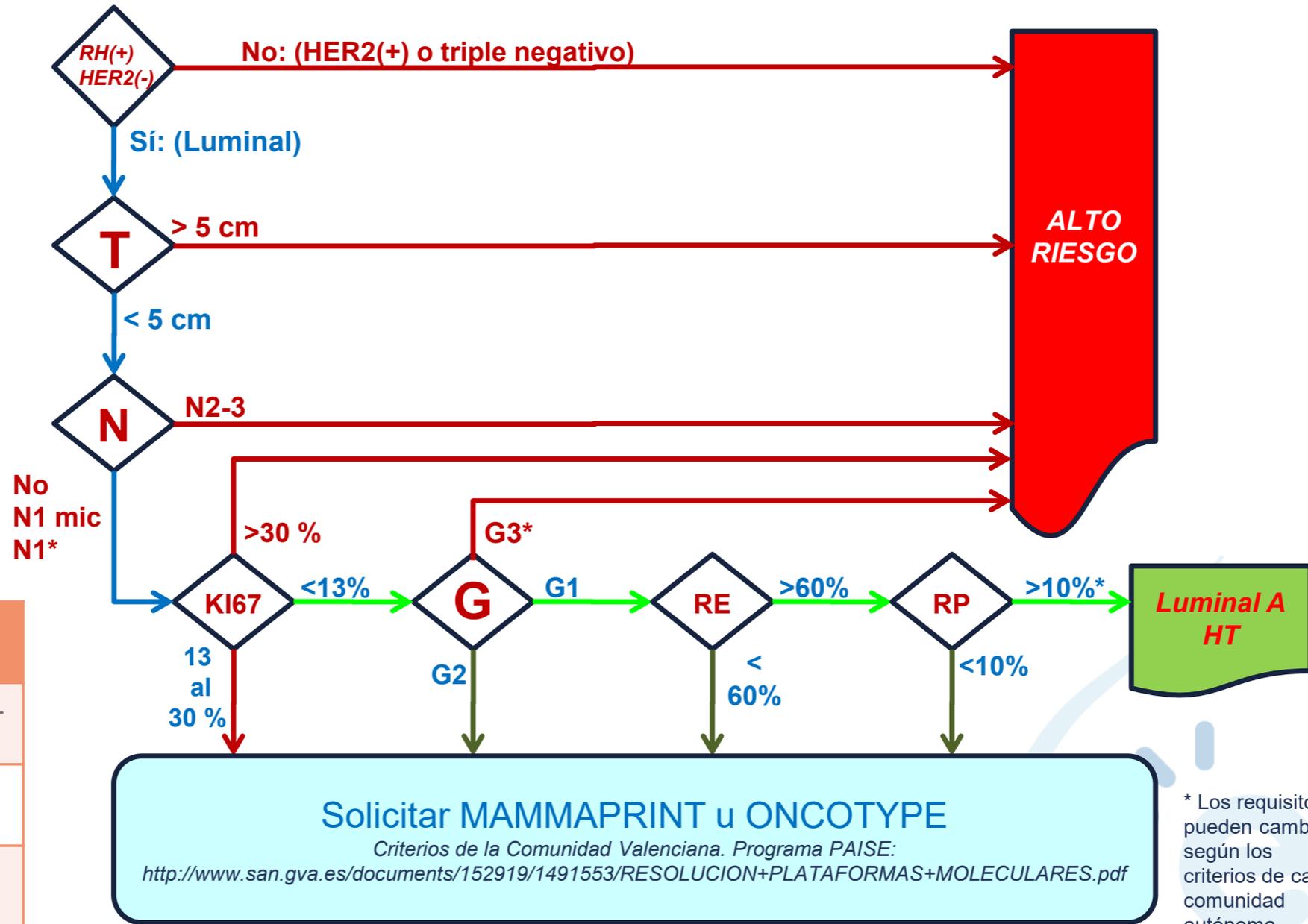
ANE

VALORACIÓN DEL RIESGO

Valorar la necesidad de utilizar una plataforma de valoración de riesgo: Oncotype o Mammaprint

Paso 3

Pasos para la determinación de la necesidad de solicitar Oncotype o Mammaprint



C. Básicos (todos)	C. Riesgo (al menos 1)
Luminal	RE débil (10-60%)
T1-T2	RP negativo (<10%)
N0-N1(mic)	Ki67 (13 al 15%)
Cirugía < 8 semanas	Grado 2

* Los requisitos pueden cambiar según los criterios de cada comunidad autónoma

CAPÍTULO 1. CRIBADO, DIAGNÓSTICO/ESTADIFICACIÓN Y CONSEJO GENÉTICO.

C. ESTADIFICACIÓN FIRMAS GENÉTICAS

Reclasificación de pacientes

Anexo Capítulo 1

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

Reclasificación de los pacientes

Comparador	Pacientes en grupo de riesgo n (%)	Recaída a distancia a 10 años %	Oncotype		
			Grupo de riesgo	Pacientes en grupo de riesgo n (%)	Recaída a distancia a 10 años %
St Gallen					
Bajo	53 (8)	5	Bajo Medio Alto	38 (72) 12 (22) 3 (6)	0 18 43
Medio	222 (33)	9	Bajo Medio Alto	134 (60) 51 (23) 37 (17)	5 6 21
Alto	393 (59)	18	Bajo Medio Alto	166 (42) 86 (22) 141 (36)	8 18 33
NCCN					
Bajo	53 (8)	5	Bajo Medio Alto	38 (72) 12 (22) 3 (6)	0 18 43
Medio	615 (92)	15	Bajo Medio Alto	300 (49) 137 (22) 178 (29)	8 14 30
Adjuvant On Line					
Bajo	354 (53)	8	Bajo Medio/Alto	216 (21) 138 (39)	6 13
Medio/Alto	314 (47)	22	Bajo Medio/Alto	122 (39) 192 (61)	9 31

Adaptado de: Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB, et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. Ann Intern Med. 2008;148(5):358-69

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

BIB

RES

ANE

CAPÍTULO 1. CRIBADO, DIAGNÓSTICO/ESTADIFICACIÓN Y CONSEJO GENÉTICO.

D. CONSEJO GENÉTICO CRITERIOS DE REMISIÓN A UCGC Y ACTUACIÓN

UCGC: Unidad de Consejo Genético del Cáncer

Anexo Capítulo 1

IND

AUT

PRO

TUT

ABR

01

02

03

04

05

06

07

08

09

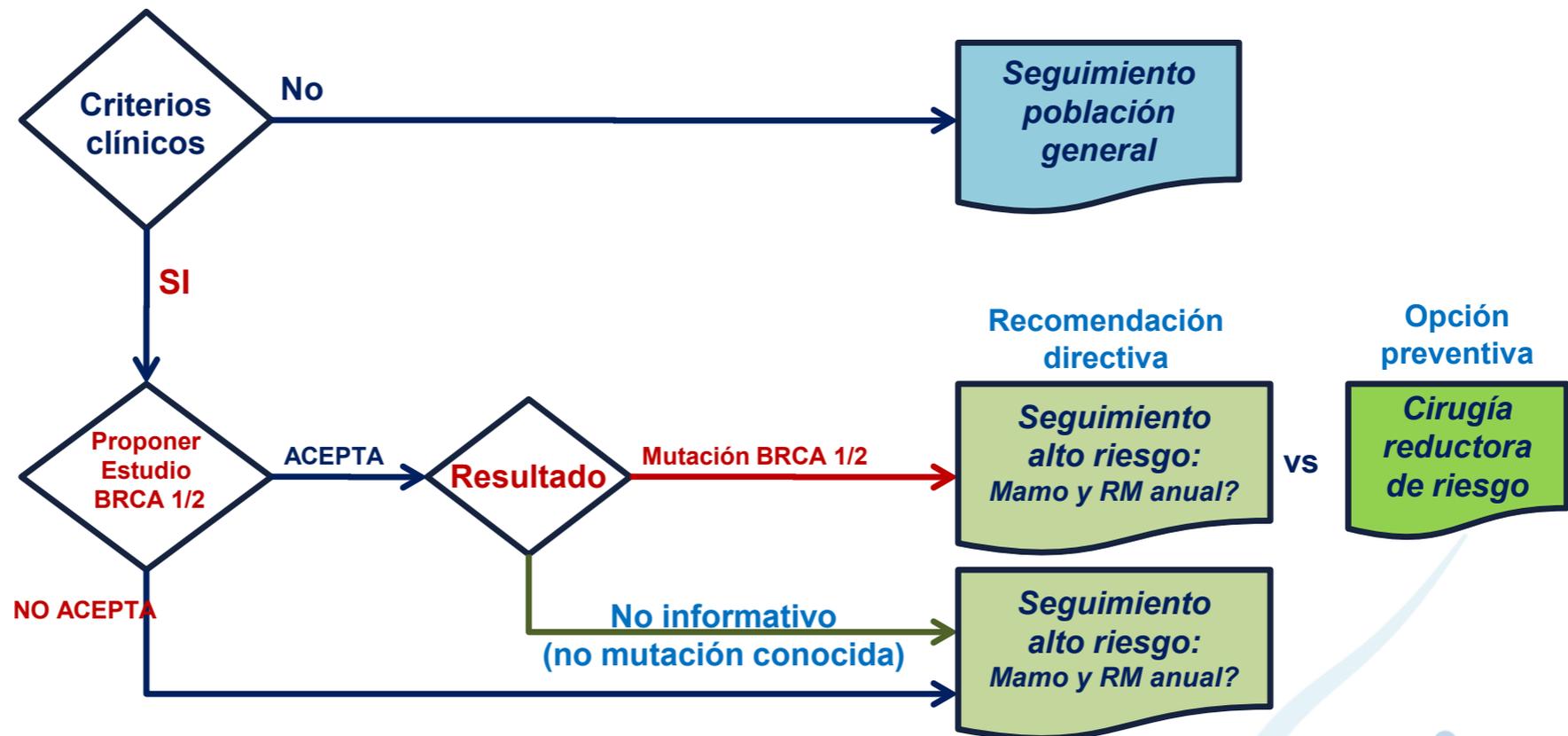
BIB

RES

ANE

Algoritmo de actuación

	< 35 años
	Bilateral (uno < 40 a)
Caso único	Ca mama + Ca ovario
	Triple (-) < 50 años
	Ca Ovario seroso papilar alto grado
	≥ 2 Ca ovario (cualquier edad)
2 casos	uno < 50 años
	Ca Mama y Ca Ovario
*	uno en varón (cualquier edad)
≥ 3 Casos	



Adaptado de guía SEOM
<https://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico?start=3>

* Solo familiares de 1er grado:
Madres, hermanas e hijas

CAPÍTULO 4. CÁNCER DE MAMA PRECOZ

B. TRATAMIENTO ADYUVANTE

ALGORITMO DEL TRATAMIENTO HORMONAL ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA LUMINAL

Árbol de decisión con las diferentes opciones de tratamiento en función de cada situación.

Anexo Capítulo 4

ALGORITMO DEL TRATAMIENTO HORMONAL

