



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



Guía de Práctica Clínica

Cáncer de Mama

2011

PRESENTACIÓN

Nuestro país está experimentando importantes avances en el campo sanitario en virtud de los aportes y esfuerzos de los trabajadores del sector Salud. Y dentro de esa perspectiva, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) ha logrado trascendentales logros cumpliendo sus funciones rectoras en el campo asistencial, docente y de investigación.

La Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama que le hacemos llegar en este ejemplar tiene la intención de proponer procedimientos y tratamientos oncológicos que se aplican en los diversos establecimientos asistenciales que cuentan con servicios oncológicos, tanto públicos como privados.

Es función del INEN establecer los lineamientos técnicos del manejo del cáncer en el Perú, dada su condición de Organismo Público Ejecutor del sector Salud. Para efectos de esta guía, nuestros especialistas han recurrido a las evidencias médicas registradas en este nosocomio altamente especializado, fomentando de esta manera la generación de nuevos conocimientos, y adaptando su contenido a nuestra realidad en concordancia con lo establecido por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Cabe indicar, que este documento técnico coincide con la puesta en marcha del primer Programa Nacional de Prevención y Control del Cáncer, estrategia inédita en el país y cuyos objetivos son considerados como de gran envergadura, toda vez que sus acciones están proyectadas a impactar directamente en las cifras de morbilidad y mortalidad por cáncer.

Por lo tanto, podemos afirmar que estos lineamientos tienen carácter de una política de Estado y ello nos ubica en posiciones de liderazgo en América Latina. Además, de esta forma estamos contribuyendo a hacer realidad un anhelo de muchos años: acercar la atención oncológica a la población que vive en las zonas más alejadas del Perú, factor que ha contribuido, a lo largo de la historia, para que el cáncer se haya convertido en un serio problema de salud pública.

El contenido del presente documento será de gran ayuda para ustedes estimados lectores, y les orientará en su trabajo asistencial para lograr resultados de óptima calidad, ofreciendo diagnósticos más precisos y, por lo tanto, tratamientos más eficaces.

En la etapa inicial estamos enfatizando en tres de las cinco neoplasias más frecuentes entre los peruanos pero próximamente se producirán otras Guías de Práctica Clínica que pondremos a su disposición con el propósito de trabajar conjuntamente y desarrollando las mismas estrategias para vencer al cáncer en el Perú.

DR. CARLOS VALLEJOS SOLOGUREN

JEFE INSTITUCIONAL DEL INEN

REPUBLICA DEL PERU



Resolución Jefatural

Lima, 04 de ABRIL del 2011

VISTOS: El Informe N° 038-2011-DNCC-DICON/INEN, emitido por el Jefe del Departamento de Normatividad Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y el Memorando Circular N° 060-2011-J/INEN, emitido por el Jefe Institucional.

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud;

Que, mediante la Ley Orgánica del Poder Ejecutivo en concordancia con los Decretos Supremos N° 034-2008-PCM y 048-2010-PCM, se calificó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN como Organismo Público Ejecutor;

Que, el Artículo 37-A° del Reglamento de la Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 013-2002-SA y sus modificatorias precisan que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el Artículo 3° su autonomía normativa en el extremo de normar técnicamente la promoción, prevención, diagnóstico, manejo, rehabilitación y seguimiento del cáncer en el País, dentro del marco de las políticas sectoriales, refiriéndose éstas como "normas técnicas oncológicas"; ello en concordancia con lo establecido por el literal g) del Artículo 6° del ROF que precisa como función general del INEN el Innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 422-2005-MINSA, de fecha 01 de junio de 2005, se aprobó la NT N° 027-MINSA/DGSP-V.01: "Norma Técnica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", cuya

finalidad es estandarizar la elaboración de Guías de Práctica Clínica de acuerdo a los criterios internacionalmente aceptados; que respondan a las prioridades sanitarias nacionales y/o regionales, buscando el máximo beneficio y mínimo riesgo a los usuarios y, el uso racional de recursos en los establecimientos de salud;

Que, en atención a la norma citada precedentemente el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, ha aprobado mediante Resolución Jefatural N° 118-2011-J/INEN, de fecha 31 de marzo de 2011, el procedimiento denominado "Emisión de Documentos Normativos", para la emisión de Guías de Práctica Clínica Oncológica, para lo cual ha considerado necesario adoptar como referente a seguir, las Guías de Práctica Clínica emitidas por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), las mismas que deberán ser adecuadas a la realidad de la región;

Que, en ese orden de ideas, se hace necesario complementar la "Directiva para la Formulación, Revisión, Aprobación, Difusión y Actualización de las Guías de Práctica Clínica de Patologías Oncológicas", aprobada mediante Resolución Jefatural N° 032-RJ-INEN-2007, incluyendo el proceso interno de adopción de las Guías de Práctica Clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), como norma de carácter referencial;

En uso de las atribuciones establecidas en el Artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, en concordancia con lo establecido en el literal g) de su Artículo 6°;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Autorizar la adopción de las Guías de Práctica Clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), conforme al procedimiento aprobado mediante Resolución Jefatural N° 118-2011-J/INEN, de fecha 31 de marzo de 2011.

ARTÍCULO SEGUNDO: Modificar la "Directiva para la formulación, revisión, aprobación, difusión y actualización de las Guías de Práctica Clínica de Patologías Oncológicas", aprobada mediante Resolución Jefatural N° 032-RJ-INEN-2007, incorporando el procedimiento denominado "Emisión de Documentos Normativos", para la emisión de Guías de Práctica Clínica Oncológica.

ARTÍCULO TERCERO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del INEN conforme a su Ley de creación.

ARTÍCULO CUARTO: Encargar su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

ARTÍCULO QUINTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.



REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. Carlos Vallejos Sologuren
 Jefe Institucional

REPUBLICA DEL PERU



Resolución Jefatural

Lima, 17 de ENERO del 2011

VISTOS; El Informe N° 004-2011-DNCC-DICON/INEN, emitido por el Jefe del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos de la Dirección de Control del Cáncer del INEN y el Informe N° 116-2010-DIMED-DOM/INEN, emitido por el Coordinador de Validación de las Guías Clínicas;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud;

Que, el Artículo 37-A° del Reglamento de la Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 013-2002-SA y sus modificatorias precisan que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el Artículo 3° su autonomía normativa en el extremo de normar técnicamente la promoción, prevención, diagnóstico, manejo, rehabilitación y seguimiento del cáncer en el País, dentro del marco de las políticas sectoriales, refiriéndose éstas como "normas técnicas oncológicas"; ello en concordancia con lo establecido por el literal g) del Artículo 6° del ROF que precisa como función general del INEN el Innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los

servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, en ese orden de ideas, mediante el documento de visto se ha presentado para su aprobación las "Guías Clínicas en base a la Guía del NCCN Cáncer de Mama", la misma que cuenta con el visto bueno de la Dirección de Control del Cáncer y sus unidades orgánicas, por lo que es necesario oficializar la misma como una norma técnica oncológica de carácter referencial para su difusión y aplicación institucional en cumplimiento de las normas precitadas;

En uso de las atribuciones establecidas en el Artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, en concordancia con lo establecido en el literal g) de su Artículo 6°;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las "GUÍAS CLÍNICAS EN BASE A LA GUÍA DEL NCCN CÁNCER DE MAMA", la misma que en anexo forma parte integrante de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del INEN conforme a su Ley de creación.

ARTÍCULO TERCERO: Encargar su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

ARTÍCULO CUARTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

Dr. Carlos Vallejos Seloguren
Jefe Institucional



EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE MAMA EN EL PERÚ Y EN EL MUNDO

De acuerdo a Globocan 2008 (1), a nivel mundial el cáncer de mama es el primero en frecuencia en mujeres (un millón 384 mil nuevos casos, 22,9% del total de casos en mujeres) y también el primero más frecuente a nivel general entre hombres y mujeres. El 50% de los casos registrados se producen en los países en desarrollo (691 mil casos) y la otra mitad en los países desarrollados. Las tasas de incidencia de cáncer de mama se diferencian en 8.1 veces entre las regiones del mundo: las tasas más altas están en las regiones de Norte América, Europa Occidental y Australia (las tasas más ocurrieron en la población de mujeres blancas de Washington, DC (USA) con 115.2 y en la población de mujeres hawaianas, en Hawai, con 118.9); mientras que las tasas de incidencia más bajas se han encontrado en Africa, Asia y Medio Oriente (en el sultanato de Omán, con una tasa de 14.6; y en China, las provincias de Jiashan y Zhongshan, con 14.7 y 15.4, respectivamente (2).

En cuanto a mortalidad tenemos una estimación de 458 mil muertes en el año 2008 a nivel mundial, convirtiendo al cáncer de mama en la quinta causa de muerte por cáncer en ambos sexos. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en Barbados con 29.2 y en el Medio Oriente (Líbano, Armenia y Jordania, con TEE de mortalidad de 26.1, 25.0 y 24.7, respectivamente (1).

En América Latina y el Caribe, es la segunda neoplasia maligna más frecuente en ambos sexos, y la primera en las mujeres, con una TEE cercana a 40 casos por cada 100,000 mujeres; sin embargo se ubica en primer lugar en importancia en mortalidad (1).

En los países desarrollados se ha observado tendencias crecientes en la tasa de incidencia, desde mediados de los años setenta hasta la actualidad: en general, los países de Europa occidental, Norte América y Australia tienen actualmente tasas de incidencia que varían entre 60 y 100 casos por 100,000 mujeres, mientras que en los países en desarrollo, en aquellos que tienen registros de cáncer continuos, se observa una tendencia creciente; pero con niveles de incidencia menores a 40 por 100,000 (1).

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno y satisfactorio hacen que en Estados Unidos, el cáncer de mama alcance tasas de supervivencia a cinco años, en estadios iniciales de 99% en las mujeres de raza blanca y 94% en mujeres afro americanas (3).

En el Perú, de acuerdo a los resultados de los registros de cáncer poblacionales de Lima, Trujillo y Arequipa, se ha estimado que en el año 2004 habían ocurrido 3,653 casos nuevos y fallecieron 1,269 mujeres por esta causa (4). En la ciudad de Trujillo el cáncer de mama es la segunda causa de cáncer en mujeres (5) y en Arequipa tiene igual magnitud que el cáncer de cuello uterino (6). En Lima Metropolitana, para el período 2004-2005, el cáncer de mama se sitúa en el primer lugar con una tasa de incidencia estandarizada de 34.6 casos por 100 mil mujeres, con un promedio de 1,467 casos nuevos por año, representando un incremento 44% respecto al período 1968-1970 (7).

De acuerdo a Globocan 2008, en el Perú habrían ocurrido 4,300 casos de cáncer de mama en ese año, representando una tasa de incidencia estandarizada de 34.0 casos por 100,000 mujeres; del mismo modo se estima que fallecieron 1,365 pacientes por esta causa (1). Podemos deducir que el 34.1% de los casos ocurren en el área de Lima Metropolitana.

La casuística del INEN revela que en los últimos años se recibe en promedio 1,200 casos de cáncer de mama, siendo los estadios II y III los predominantes en frecuencia.

Finalmente, el indicador de Años de Vida Saludable Perdidos (AVISA) reportado en el estudio de carga de enfermedad para el Perú (8) sitúa al cáncer de mama como la segunda enfermedad que causa las mayores pérdidas por cáncer en mujeres con 30,862 AVISA sólo en un año.

Referencias Bibliográficas:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Curado MP et al. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX (2007). IARC Scientific Publications N° 160. International Agency for Cancer Research (WHO) and International Association for Cancer Registries; Lyon, France.
3. Jemal A et al. Cancer Statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin* 60:277-300; 2010
4. Poquioma E. Junio 2007. Estimaciones de parámetros epidemiológicos y cálculo de AVISA del Grupo Cáncer. Lima: Promoviendo alianzas y estrategias, Abt Associates Inc.
5. Registro de Cáncer Poblacional de Trujillo, 1996-2002
6. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa, 2002-2003
7. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2004-2005. Informe Ejecutivo. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Epidemiología y Estadística, enero 2011.
8. Velásquez A et al. La Carga de Enfermedad y Lesiones en el Perú. Ministerio de Salud, Lima, Perú. 2009.

Panelistas del NCCN Para Cáncer de Mama

Robert W. Carlson, MD/Chair †
Stanford Comprehensive Cancer Center

D. Craig Allred, MD‡
Siteman Cancer center at Barnes-Jewish
Hospital and Washington University School of
Medicine

Benjamin O. Anderson, MD ¶
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Harold J. Burstein, MD, PhD †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center

W. Bradford Carter, MD ¶
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute

Stephen B. Edge, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

John K. Erban, MD †
Massachusetts General Hospital Cancer Center

William B. Farrar, MD ¶
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J.
Solove Research Institute at the Ohio State
University

Sharon Hermes Giordano, MD MPH †
The University of Texas M.D. Anderson Cancer
Center

Lori J. Goldstein, MD †
Fox Chase Cancer Center

William J. Gradishar, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Daniel F. Hayes, MD †
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Clifford A. Hudis, MD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Mohammad Jahanzeb, MD ‡
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Cancer Institute

Britt-Marie Ljung, MD ≠
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

PKelly Marcom, MD †
Duke Comprehensive Cancer Center

Ingrid A. Mayer, MD †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Beryl McCormick, MD §
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Lisle M. Nabell, MD ‡
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Lori J. Pierce, MD §
University of Michigan Comprehensive
Cancer Center

Elizabeth C. Reed, MD † §
UNMC Eppley Cancer Center at The
Nebraska Medical Center

Mary Lou Smith, JD, MBA ≠
Consultant

George Somlo, MD ‡ §
City of Hope

Neal S. Topham, MD †
Fox Chase Cancer Center

John H. Ward, MD ‡
Huntsman Cancer Institute at the university
of Utah

Eric P. Winer, MD †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center | Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Antonio C. Wolff, MD †
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer
Center at Johns Hopkins University

Continua

† Oncología médica	§ Radioterapia oncológica
‡ Hematología oncológica	ξ Transplante de médula ósea
¶ Cirugía oncológica	≠ Apoyo al paciente
≠ Patología	* Miembro del Comité Editor
‡ Cirugía reconstructiva	

[Accesos del Panel a las Guías del NCCN](#)

Tabla de Contenidos

[Panelistas del NCCN para Cáncer de Mama](#) [Resumen de las Actualizaciones de las Guías](#)

Cáncer de Mama No Invasivo

- [Carcinoma Lobulillar In Situ \(LCIS-1\)](#)
- [Carcinoma Ductal In Situ \(DCIS-1\)](#)

Cáncer de Mama Invasivo

- [Estadíaie Clínico, Plan de Trabajo \(BINV-1\)](#)
- [Tratamiento Locoregional de Estadios Clínicos I, IIA o IIB o T3, N1, M0 \(BINV-2\)](#)
- [Tratamiento Sistémico Adyuvante \(BINV-4\)](#)
- [Guías de Quimioterapia Pre-operatoria](#)
 - [Estadio Clínico IIA, IIB, Plan de Trabajo \(BINV-10\)](#)
 - [Tratamiento Inicial, Tratamiento Adyuvante \(BINV-11\)](#)
 - [Estadio Clínico IIIA, IIIB, IIIC y IV, Plan de Trabajo \(BINV-13\)](#)
 - [Quimioterapia Pre-operatoria, Tratamiento Locoregional, Tratamiento Adyuvante \(BIN-14\)](#)
- [Vigilancia /Seguimiento, Plan de Trabajo en la Recurrencia o Plan de Trabajo Inicial para Estadio Clínico IV \(BINV-15\).](#)
- [Tratamiento para la Recurrencia/Enfermedad en Estadio Clínico IV \(BINV-16\)](#)
- [Bases para la Evaluación del HER2 \(BINV-A\)](#)
- [Bases para el uso de RMN en Ca de Mama \(BINV-B\)](#)

Estas Guías son una declaración de los niveles de evidencia y consensos de los autores respecto a sus puntos de vista y opiniones acerca de los estándares de tratamiento actualmente aceptados. Cualquier clínico que desee aplicar o consultar estas guías debe usar independientemente su juicio clínico en el contexto de cada circunstancia clínica en particular para determinar cualquier tratamiento en un paciente. El NCCN no representa, ni garantiza el uso o aplicación de su contenido y deslinda cualquier responsabilidad de su uso o aplicación en cualquier sentido. Estas guías están registradas bajo los derechos de autor del NCCN. Todos los derechos reservados. Esta prohibida la reproducción de estas guías y sus ilustraciones bajo cualquier forma, sin el consentimiento expreso por escrito del NCCN. © 2009.

Cáncer de Mama Invasivo (continuación)

- [Estadíaie Axilar Quirúrgico-Estadío Clínico I, IIA y IIB \(BINV-C\)](#)
 - [Estadíaie Ganglionar Axilar \(BINV-D\)](#)
 - [Estado de los Márgenes en Carcinoma Infiltrante \(BINV-E\)](#)
 - [Consideraciones Especiales para la Terapia Conservadora en Ca de Mama que Requiere de Radioterapia \(BINV-F\)](#)
 - [Principios de la Reconstrucción de la Mama luego de la Mastectomía \(BINV-G\)](#)
 - [Principios de Radioterapia \(BINV-H\)](#)
 - [Terapia Hormonal Adyuvante \(BINV-I\)](#)
 - [Quimioterapia Adyuvante \(BINV-J\)](#)
 - [Definición de Menopausia \(BINV-K\)](#)
 - [Terapia Hormonal Subsecuente \(BINV-L\)](#)
 - [Regímenes de Quimioterapia Preferidos para Cáncer de Mama Metastásico o Recurrente \(BINV-M\)](#)
- Consideraciones especiales
- [Tumor Filoides \(PHYLL-1\)](#)
 - [Enfermedad de Paget \(PAGET-1\)](#)
 - [Cáncer de Mama Durante el Embarazo \(PREG-1\)](#)
 - [Cáncer de Mama de Tipo Inflamatorio \(IBC-1\)](#)

[Por ayuda en el uso de estos documentos, por favor hacer click aquí](#)

[Índice de Guías](#)

[Imprimir Guías de Cáncer de Mama](#)

[Estadíaie](#)

[Discusión](#)

[Referencias](#)

Esta discusión está siendo actualizada para corresponder con los algoritmos actualizados

Ensayos clínicos: El NCCN cree que el mejor manejo para cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. Se incentiva de manera particular a la participación en los ensayos clínicos.

Para encontrar los ensayos clínicos on-line de las instituciones miembros del NCCN, [haga click aquí](#):

nccn.org/clinical_trials/physician.html

Niveles de Evidencia y Consenso del NCCN: Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Vea [Niveles de Evidencia y Consenso del NCCN](#).

Resumen de los cambios en la versión 1.2010 de las Guías para Cáncer de Mama del NCCN a comparación de la versión 1.2009 incluye:

DCIS-1

- El pie de página “f” ha sido modificado. “No debería realizarse una disección axilar completa si no hay evidencia de cáncer invasivo o enfermedad metastásica comprobada en mujeres con aparente DCIS puro. Sin embargo, en una pequeña porción de pacientes con aparente DCIS puro tendrá cáncer invasivo al momento del procedimiento quirúrgico definitivo. Por lo tanto, la ejecución del ganglio centinela será considerado si el paciente con un aparente DCIS puro será tratado con mastectomía o con escisión local en una localización anatómica que comprometerá la ejecución de un procedimiento futuro de ganglio centinela”.

DCIS-2

- **Observación/Seguimiento:** Se cambió la recomendación para Mamografía cada 12 meses (y 6-12 meses post -radioterapia si se conserva la mama [categoría 2B]) para que sea consistente con el seguimiento para enfermedad invasiva BINV-15.

BINV-1

- Se cambió la recomendación de “Consejería genética si el paciente está en alto de riesgo de cáncer de mama hereditario” de estudios adicionales opcionales hacia plan de trabajo general. También se agregó esta recomendación a todas las secciones de plan de trabajo.
- Recomendaciones aclaradas para estudios adicionales.

BINV-2

- Se retiró “la radioterapia puede darse de manera concurrente con CMF (categoría 2B) luego de la tumorectomía con estadiaje axilar quirúrgico”
- Se agregó el pie de página “i”: “Exceptuando los resaltado en la Guía NCCN de Evaluación de alto de riesgo Genético/Familiar: Guías para Cáncer de Mama y Ovario y la Guía NCCN para Reducción del riesgo de Cáncer de Mama”, la mastectomía profiláctica de la mama contralateral por un cáncer de mama unilateral conocido no es recomendado. Cuando se considere, se deben evaluar los pocos beneficios de la mastectomía profiláctica en mujeres con cáncer de mama unilateral, sopesándose con el de riesgo de recurrencia la enfermedad de la mama ipsilateral comprometida con cáncer, los asuntos sociales y psicológicos de la mastectomía bilateral, y los de riesgos de la mastectomía contralateral. No se aconseja el uso de la mastectomía profiláctica contralateral en una paciente que ha recibido tratamiento conservador de la mama afectada.

BINV-5

- Reemplazar bien diferenciado con Grado 1 y moderada/pobremente diferenciado con Grado 2-3. BINV-10
- Se agregó a la sección de plan de trabajo “Consejería genética si el paciente está en alto de riesgo de cáncer de mama hereditario”. (Cambiar las aplicaciones en BINV-13,-15 y IBC-1).

BINV-13

- Se agregó PET/CT como un estudio adicional a la gammagrafía ósea y tomografías, siendo opcional en el plan de trabajo con categoría 2B.
- Se agregó un pie de página: FDG PET/CT es más útil en situaciones donde los estudios estándar para estadios son poco claros o erróneos, especialmente en enfermedad metastásica o localmente avanzada. El FDG PET/CT también puede ser útil para identificar enfermedad nodal regional no sospechada (oculta) y/o metástasis a distancia de cáncer de mama localmente avanzado cuando se usa con otros estudios estándar para estadiaje. PET/CT no es recomendado para pacientes con cáncer de mama en estadios clínicos I ó II.

Nota : Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico.
La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

Resumen de los cambios en la versión 1.2010 de las Guías para Cáncer de Mama del NCCN a comparación de la versión 1.2009 incluye:

BINV-16

- El pie de página “ff” es nuevo. “Las mujeres con recurrencia local de enfermedad luego de una cirugía conservadora de la mama en la que se realizó previamente ganglio centinela, es técnicamente posible repetir otros ganglio centinela. No está comprobada la precisión del ganglio centinela repetido, y la significación pronóstica de este procedimiento luego de una mastectomía y por lo cual su aplicación no es aconsejada.”

BINV-C

- La disección ganglionar axilar completa ha sido retirada como una opción en mujeres con axila clínicamente negativa.

BINV-G

- El tercer acápite en los Principios de la Reconstrucción de Mama luego de la Cirugía ha sido modificado para incluir: “La radioterapia post-mastectomía como se ha señalado en estas guías deberá ser aplicada en casos tratados con mastectomía conservadora de piel. El complejo pezón-areola es sacrificado con la mastectomía conservadora de piel para el tratamiento del cáncer. Los datos actuales no apoyan el uso de procedimientos que conserven el complejo pezón-areola para el tratamiento del cáncer de mama fuera del marco de un ensayo clínico prospectivo.”

BINV-I

- El pie de página “2” fue cambiado a: “Algunos inhibidores de la recaptación de serotonina disminuyen la formación de endoxifeno, un metabolito activo del tamoxifeno. Sin embargo, el citalopram y venlafaxina parecen tener un impacto mínimo en el metabolismo del tamoxifeno. El impacto clínico de estas observaciones aún no es conocido. En este momento, basado en los datos actuales el Panel no recomienda la prueba del CYP 2D6.”

BINV-J

- Retiró AC seguido de paclitaxel cada 3 semanas de otros regímenes adyuvantes.
- Agregó nuevos regímenes de quimioterapia adyuvante y sus referencias: FEC (fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida) seguido de paclitaxel semanal. Martin M, Rodriguez-Lescure A, et al: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, Epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100:805-814.

PREG-1

- El pie de página “c” ha sido modificado. “No existen datos suficientes de seguridad para recomendar el uso general de taxanos durante el embarazo. El uso de azul de metileno (ganglio centinela) y trastuzumab están contraindicados durante el embarazo.”

Nota : Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico.
La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

DIAGNÓSTICO

PLAN DE TRABAJO

TRATAMIENTO INICIAL

REDUCCIÓN DE RIESGO

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

Carcinoma lobulillar in situ (LCIS)
Estadio 0
Tis, N0, M0^a

- Historia y examen físico
- Mamografía diagnóstica bilateral
- Revisión de patología^b

Observación^c

La orientación con respecto a la reducción de riesgo con tamoxifeno para las mujeres premenopáusicas,^d o con tamoxifeno o raloxifeno para mujeres postmenopáusicas (categoría 1, vea también [Guía NCCN de Reducción de Riesgo en Cáncer de Mama](#))
o
En circunstancias especiales, la mastectomía bilateral (vea también la [Guía NCCN de Reducción de Riesgo en Cáncer de Mama](#)) ± la reconstrucción^e puede ser considerada para reducción de riesgo

- Historia de intervalo y examen físico cada 6-12 meses.
- Mamografía cada 12 meses, a menos que se haya sometido a una mastectomía bilateral
- Si es tratado con tamoxifeno, monitorizar según la [Guía NCCN de Reducción de Riesgo en Cáncer de Mama](#).

^a [Ver Guía del NCCN de Diagnóstico y Despistaje en Cáncer de Mama.](#)

^b El panel aprueba el protocolo de reporte de patologías para todos los carcinomas invasivos y no-invasivos de la mama del College of American Pathology. <http://www.cap.org>

^c Algunas variantes del LCIS (*LCIS pleomórfico*) pueden tener un comportamiento biológico similar al DCIS. Los médicos pueden considerar una completa extirpación para LCIS pleomórfico. No hay datos concerniente a la eficacia de la extirpación quirúrgica para obtener márgenes negativos y/o uso de radioterapia.

^d Algunos inhibidores de la recaptación de serotonina disminuyen la formación de endoxifeno, un metabolito activo del tamoxifeno. Sin embargo, el citalopram y venlafaxina parecen tener un mínimo impacto en el metabolismo del tamoxifeno. El impacto clínico de estas observaciones aún no es conocido.

^e [Vea Principios de Reconstrucción de Mama Seguido de la Cirugía \(BINV-G\).](#)

Nota : Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico.
La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

DIAGNÓSTICO

PLAN DE TRABAJO

TRATAMIENTO INICIAL

Carcinoma ductal in situ (DCIS)
Estadio 0
Tis, N0,M0^a

- Historia y examen físico
- Mamografía diagnóstica bilateral
- Revisión de la patología^b
- Determinación del estado del receptor de estrógeno (RE)
- Consejería genética si el paciente tiene un alto de riesgo de cáncer de mama hereditario^c

- Tumorectomía^{d,e} sin cirugía de ganglios linfáticos + radioterapia a toda la mama (categoría 1)^{g,h,i,j,k}
 - o Mastectomía total con o sin biopsia de ganglio centinela^{f,i} ± reconstrucción^l
 - o Tumorectomía^{d,e} sin cirugía de ganglios linfáticos^f sin radioterapia (categoría 2B)^{h,j,k}

[Vea Tratamiento Postquirúrgico \(DCIS-2\)](#)

^a [Vea Guía del NCCN de Diagnóstico y Despistaje en Cáncer de Mama.](#)

^b El panel aprueba el protocolo de reporte de patologías para todos los carcinomas invasivos y no-invasivos de la mama del College of American Pathology. <http://www.cap.org>

^c [Vea Guía del NCCN de Evaluación de alto de riesgo Genético/Familiar: Guías para Cáncer de Mama y Ovario](#)

^d Las re-resección(es) pueden ser realizadas en un esfuerzo por obtener márgenes quirúrgicos negativos en pacientes que desean una terapia conservadora de la mama. Los pacientes en los que no se pueda realizar una tumorectomía con márgenes quirúrgicos no comprometidos deberán ser sometidos a una mastectomía total.

^e [Ver Estados de los Márgenes en DCIS \(DCIS-A\).](#)

^f No debería realizarse una disección axilar completa si no hay de evidencia de cáncer invasivo o enfermedad metastásica comprobada en mujeres con aparente DCIS puro. Sin embargo, en una pequeña porción de pacientes con aparente DCIS puro tendrá cáncer invasivo al momento del procedimiento quirúrgico definitivo. Por lo tanto, la ejecución del ganglio centinela será considerado si el paciente con un aparente DCIS puro sea tratado con mastectomía o con escisión local en una localización anatómica que comprometerá la ejecución de un procedimiento futuro de ganglio centinela.

^g [Ver los Principios de Radioterapia \(BINV-H\)](#)

^h La resección completa deberá ser documentada por evaluación de los márgenes y radiografía de los especímenes. La mamografía post-extirpación deberá ser ejecutada cuando existan dudas de una excisión adecuada.

ⁱ Los pacientes que tengan enfermedad invasiva en la mastectomía total o re-excisión deberán ser manejados como estadios I ó II, incluyendo el estadiaje ganglionar.

^j [Ver Consideraciones Especiales para la Terapia Conservadora en Ca de Mama \(BINV-F\)](#)

^k La radioterapia a toda la mama luego de una tumorectomía reduce la tasa de recurrencia en DCIS en un 50%. Aproximadamente, la mitad de las recurrencias son invasivas y la otra mitad son DCIS. Un número de factores determinan el riesgo de recurrencia, incluido tamaño tumoral, grado del tumor, estado de los márgenes y edad del paciente. Algunos pacientes pueden ser tratados sólo con escisión, siempre que el paciente y el médico evalúen los riesgos individuales como "bajos". Todos los estudios que evalúan las 3 modalidades de tratamiento local no muestran diferencias en sobrevida de uno sobre el otro.

^l Ver [Principios de la Reconstrucción de la Mama luego de la Cirugía \(BINV-G\)](#)

Nota : Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico.
La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO DEL DCIS

Terapia de reducción de riesgo para mama ipsilateral luego de una cirugía conservadora de la mama:

Considerar tamoxifeno^m por 5 años para:

- Pacientes tratados con terapia conservadora de mama (tumorectomía) y radioterapia (categoría 1),ⁿ especialmente en aquellos con DCIS con RE positivo. El beneficio del tamoxifeno para DCIS con RE negativo es incierto.
- Pacientes tratados sólo con excisiónⁿ

Terapia de reducción de riesgo para mama contralateral:

- Consejería respecto a la consideración del tamoxifeno para la reducción del riesgo (categoría 2B).^m Vea también [Guía del NCCN de Reducción de Riesgo en Cáncer de Mama](#)



OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

- Historia de intervalo y examen físico cada 6-12 meses por 5 años, luego anualmente.
- Mamografía cada 12 meses (y 6-12 meses post-radioterapia si se conserva la mama [categoría 2B])
- Si es tratado con tamoxifeno, monitorear según [Guía del NCCN de Reducción de Riesgo en Cáncer de Mama](#).

^m Algunos inhibidores de la recaptación de serotonina disminuyen la formación de endoxifeno, un metabolito activo del tamoxifeno. Sin embargo, el citalopram y venlafaxina parecen tener un mínimo impacto en el metabolismo del tamoxifeno. El impacto clínico de estas observaciones aún no es conocido.

ⁿ Los datos disponibles sugieren que el tamoxifeno provee una reducción de riesgo en la mama ipsilateral que recibió terapia conservadora y en la mama contralateral en pacientes con mastectomía o terapia conservadora con tumores primarios con RE positivo. Ya que aún no se ha demostrado una ventaja en sobrevida, la consideración individual de riesgos y beneficios es importante ([Ver también la Guía del NCCN de Reducción de Riesgo en Cáncer de Mama](#)).

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

ESTADO DEL MARGEN EN DCIS

La controversia substancial existe respecto a la definición de un margen patológico negativo en DCIS. La controversia viene de la heterogeneidad de la enfermedad, dificultades en distinguir el espectro de las condiciones hiperplásicas, consideraciones anatómicas de la localización del margen y datos prospectivos inadecuados sobre los factores pronósticos en DCIS. Los márgenes mayores a 10 mm son ampliamente aceptados como negativo (pero puede ser excesivo y alterar el resultado cosmético posterior). Los márgenes menores de 1mm son considerados inadecuados. Con márgenes patológicos entre 1-10 mm, los márgenes más amplios están generalmente asociados con menores tasas de recurrencia local. Sin embargo, los márgenes quirúrgicos estrechos (< 1 mm) en el límite fibroglandular de la mama (pared torácica o piel) no requieren re-extirpación quirúrgica, pero es una indicación para aumentar la dosis de radioterapia en el sitio de tumorectomía. (categoría 2B)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

ESTADIO CLÍNICO

PLAN DE TRABAJO

Estadio I
T1, N0, M0
o
Estadio IIA
T0, N1, M0
T1, N1, M0
T2, N0, M0
o
Estadio IIB
T2, N1, M0
T3, N0, M0
o
T3, N1, M0



El plan de trabajo general incluye:

- Historia y examen físico
- Hemograma completo con conteo de plaquetas
- Pruebas de función hepática con fosfatasa alcalina
- Mamografía diagnóstica bilateral, ultrasonido cuando sea necesario.
- Revisión patológica^a
- Determinación del estatus del RE/RP y estatus del HER2^b
- Consejería genética si el paciente tiene alto riesgo de cáncer de mama hereditario^c

Estudios opcionales de imágenes en mama:

- RMN de mamas^d

Si el estadio clínico es IIIA (T3, N1, M0) considerar:

- Gammagrafía ósea (categoría 2B)
- Tomografía abdominal ± pélvica o ultrasonografía o RMN
- Imágenes del tórax

Estudios adicionales dirigidos por síntomas:^e

- Se indica gammagrafía ósea si hay dolor de hueso localizado o fosfatasa alcalina elevada
- Tomografía abdominal ± pélvica o ultrasonografía o RMN si hay fosfatasa alcalina elevada, anormalidad en las pruebas de función hepática, síntomas abdominales, examen físico alterado en abdomen o pelvis
- Imágenes del tórax (si hay síntomas respiratorios)



[Vea Tratamiento
Locorregional
\(BINV-2\)](#)

^a El panel aprueba el protocolo de reporte de patologías para todos los carcinomas invasivos y no-invasivos de la mama del College of American Pathology. <http://www.cap.org>

^b [Vea Principios para Evaluación de HER2 \(BINV-A\)](#).

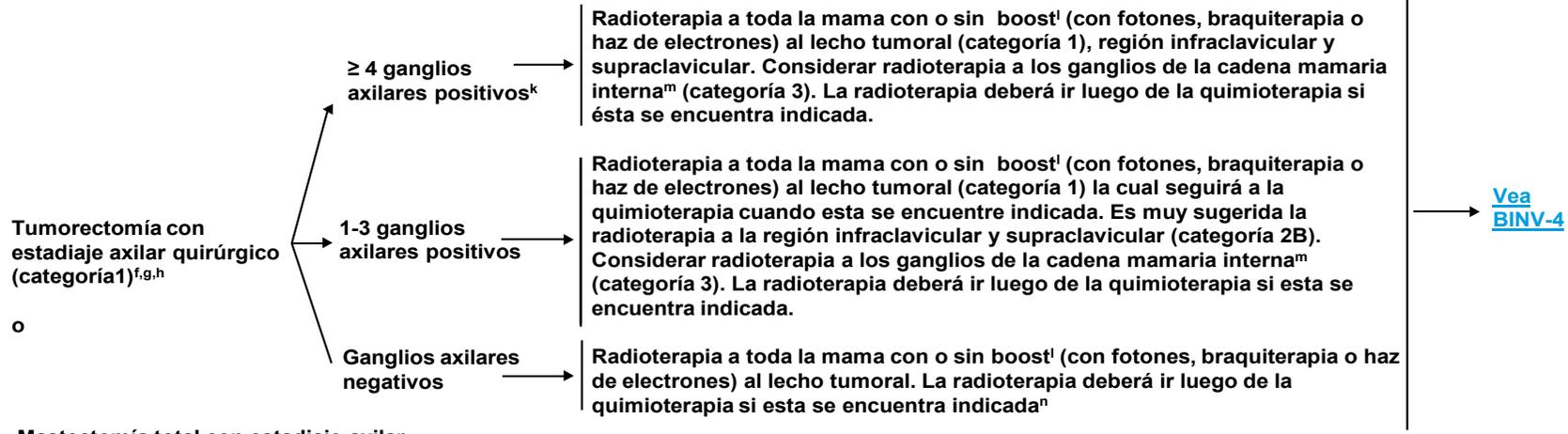
^c [Vea Guía del NCCN de Evaluación de Alto Riesgo Genético/Familiar: Guías para Cáncer de Mama y Ovario](#)

^d [Vea Principios para el uso de RMN en Cáncer de Mama \(BINV-B\)](#)

^e El uso de PET o PET/CT no está indicado en el estadiaje de los estadios clínicos I, II o estadio clínico III operable.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DE ESTADIOS CLÍNICOS I, IIA O ENFERMEDAD IIB O T3, N1, M0



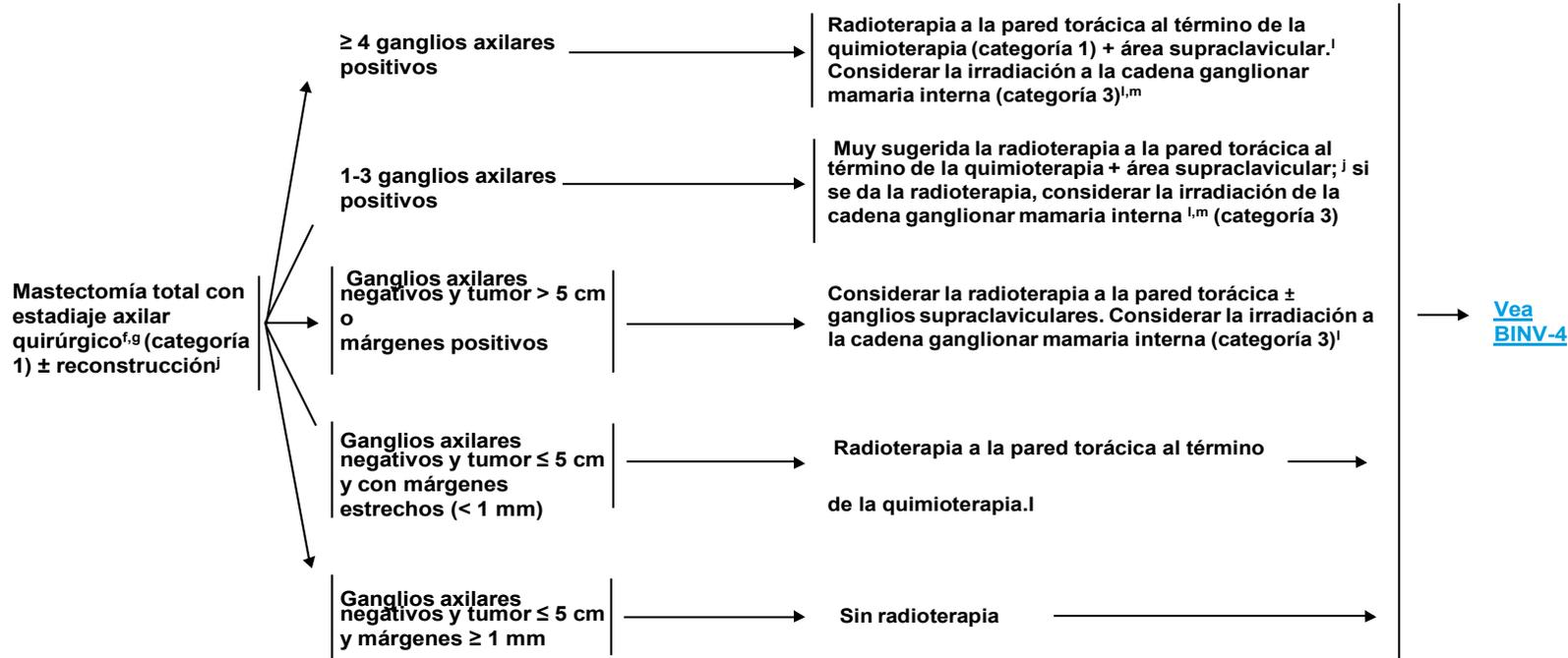
Mastectomía total con estadaje axilar quirúrgico ^{g,i} (categoría 1) ± reconstrucción^j → [Ver Tratamiento Locorregional \(BINV-3\)](#)

o
Si es T2 ó T3 y cumple los criterios para la terapia conservadora de la mama, excepto por el tamaño^h → [Considerar las Guías de Quimioterapia Preoperatoria \(BINV-10\)](#)

^f [Vea Estadaje Ganglionar Axilar Quirúrgico \(BINV-C\)](#).
^g [Vea Estadaje Ganglionar Axilar \(BINV-D\)](#) y [Estados de los Márgenes en Carcinoma Infiltrante \(BINV-E\)](#).
^h [Vea las Consideraciones Especiales para la Terapia Conservadora en Cáncer de Mama \(BINV-F\)](#).
ⁱ Excepto lo señalado en la [Guía del NCCN de Evaluación de Alto Riesgo Genético/Familiar: Guías para Cáncer de Mama y Ovario](#) la mastectomía profiláctica de la mama contralateral por un cáncer de mama unilateral conocido no es recomendado. Cuando se considere, se deben evaluar los pocos beneficios de la mastectomía profiláctica en mujeres con cáncer de mama unilateral, sopesándose con el de riesgo de recurrencia de la enfermedad de la mama ipsilateral comprometida con cáncer, los asuntos sociales y psicológicos de la mastectomía bilateral, y los de riesgos de la mastectomía contralateral. No se aconseja el uso de la mastectomía profiláctica contralateral en una paciente que ha recibido tratamiento conservador de mama.
^j [Vea Principios de Reconstrucción Luego de la Cirugía \(BINV-G\)](#).
^k Deben considerarse exámenes de estadaje adicionales incluyendo la gammagrafía ósea y tomografía/ultrasonografía/RMN abdominal; tomografía de tórax (categoría 2B).
^l [Vea Principios de Radioterapia \(BINV-H\)](#).
^m Debe darse radioterapia a la cadena ganglionar mamaria interna si estos son clínica o patológicamente positivos, de otra forma el tratamiento de la cadena ganglionar mamaria interna es a discreción del radioterapeuta tratante. El tratamiento planeado por tomografía deberá ser usado en todos los casos donde la radioterapia es dada a la cadena ganglionar mamaria interna.
ⁿ La irradiación a la mama puede ser omitida en pacientes de 70 años de edad o mayores con positividad de receptor de estrógenos, ganglios clínicamente negativos, tumores T1 que reciben terapia hormonal adyuvante (categoría 1).

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DE ESTADIOS CLÍNICOS I, IIA, Ó ENFERMEDAD IIB Ó T3, N1, M0



^f [Vea Estadaje Axilar Quirúrgico \(BINV-C\).](#)

⁹ [Vea Estadaje Ganglionar Axilar \(BINV-D\)](#) y [Estados de Márgenes en Carcinoma Infiltrante \(BINV-E\).](#)

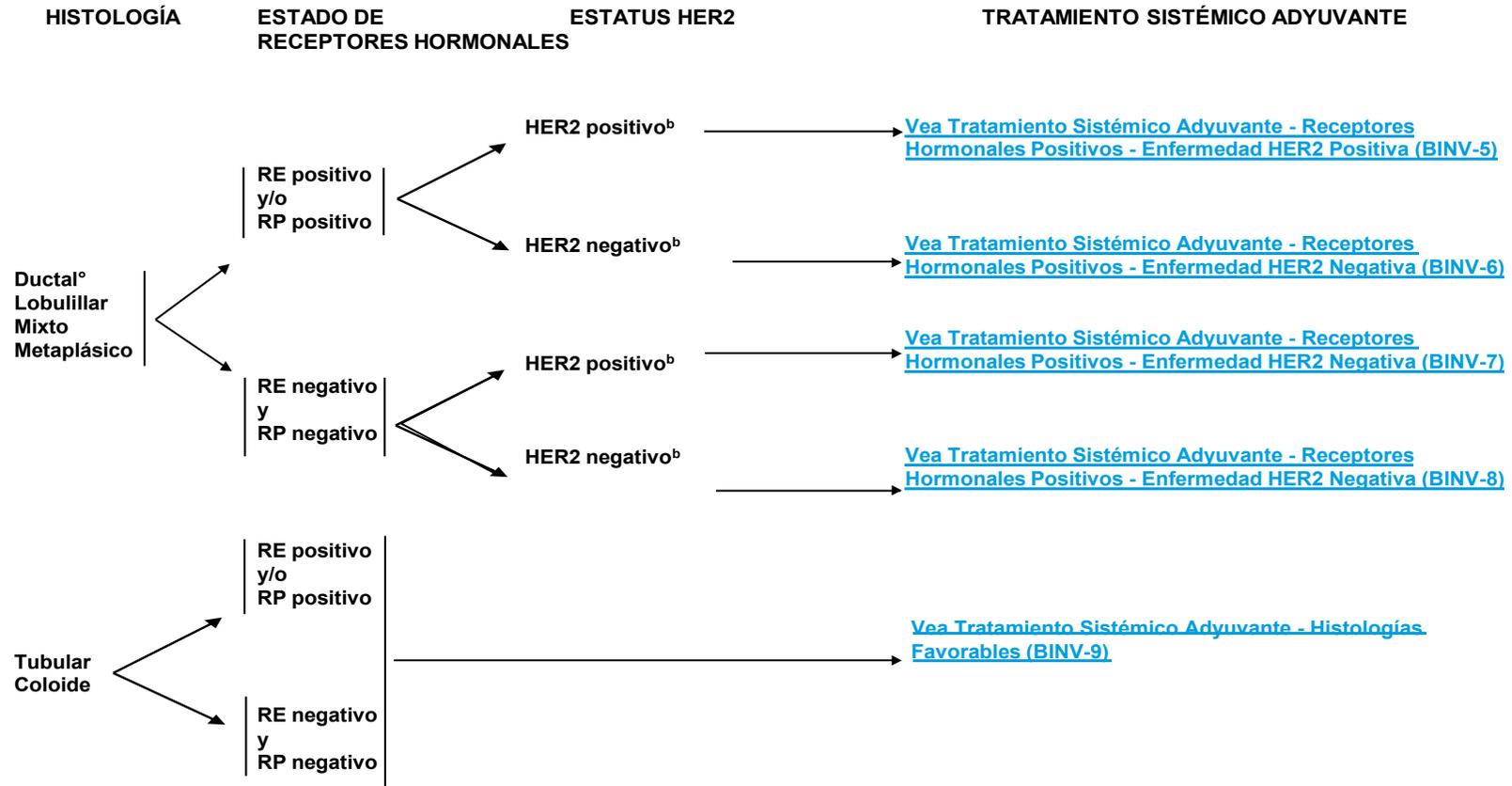
^j [Vea Principios de Reconstrucción Luego de la Cirugía \(BINV-G\).](#)

^k Pueden considerarse exámenes de estadiaje adicionales incluyendo el gammagrafía ósea; tomografía/ultrasonografía/RMN abdominal; tomografía de tórax (categoría 2B).

^l [Vea Principios de Radioterapia \(BINV-H\).](#)

^m Debe darse radioterapia a la cadena ganglionar mamaria interna si estos son clínica o patológicamente positivos, de otra forma el tratamiento de la cadena ganglionar mamaria interna es a discreción del radioterapeuta tratante. El tratamiento planeado por tomografía deberá ser usado en todos los casos donde la radioterapia es dada a la cadena ganglionar mamaria interna.

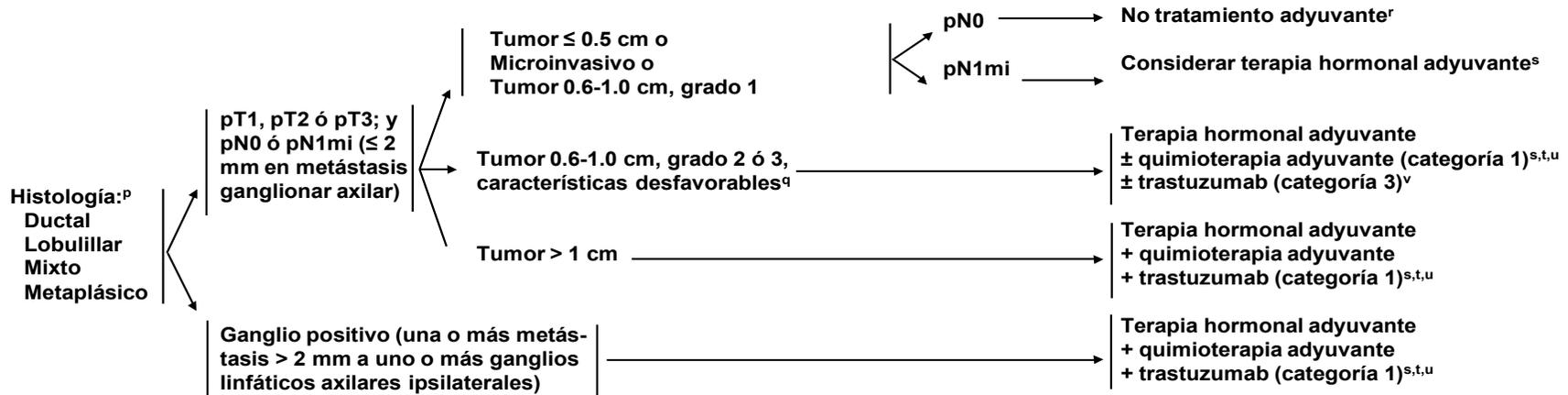
Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.



^b [Vea Principios para Evaluación de HER2 \(BINV-A\)](#).

^o Esto incluye subtipos medular y micropapilar.

TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE – RECEPTOR HORMONAL POSITIVO – ENFERMEDAD HER2 POSITIVA^b



[Vea Seguimiento \(BINV-15\)](#)

[Vea Terapia Hormonal Adyuvante \(BINV-I\)](#) y [Quimioterapia Adyuvante \(BINV-J\)](#)

^b [Vea Principios para Evaluación del HER2 \(BINV-A\)](#).

^p Tanto el carcinoma ductal y lobular mixto como el metaplásico deberán ser clasificados basados en su componente ductal y tratados en base a esta clasificación. El componente mixto o metaplásico no altera el pronóstico.

^q Características desfavorables: invasión angiolinfática (linfocascular), grado nuclear alto o grado histológico alto.

^r Si es RE positivo considerar la terapia hormonal para reducción del riesgo y para disminuir el pequeño riesgo de recurrencia de la enfermedad.

^s La evidencia apoya que la magnitud del beneficio de la ablación quirúrgica o irradiación ovárica en mujeres pre menopáusicas con receptores hormonales positivos es similar a lo alcanzado sólo con CMF. La evidencia temprana sugiere que hay beneficios similares con la supresión ovárica (ej., agonista de LHRH) al igual que con la ablación ovárica. La combinación de la supresión/ablación ovárica asociado a la terapia hormonal puede ser superior a sólo la supresión. Es incierto el beneficio de la supresión/ablación ovárica en mujeres premenopáusicas que hayan recibido quimioterapia adyuvante.

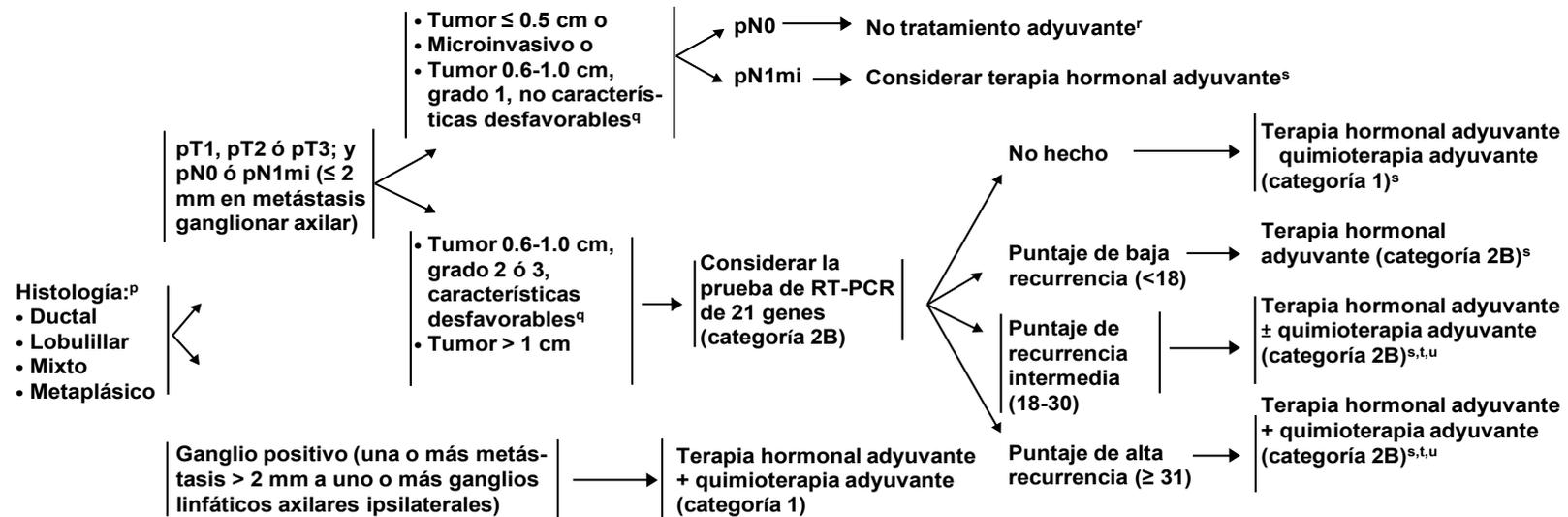
^t La quimioterapia y terapia hormonal usadas como terapia adyuvante deberían ser dadas secuencialmente como terapia hormonal luego de la quimioterapia. Los beneficios de la quimioterapia y la terapia hormonal son sumatorios. Sin embargo, el beneficio absoluto de la quimioterapia puede ser escaso. La decisión de agregar quimioterapia a la terapia hormonal debería ser individualizada, especialmente en aquellos con pronóstico favorable y en mujeres ≥ 60 años y donde el beneficio adicional de la quimioterapia puede ser más escaso. Los datos disponibles sugieren que la terapia hormonal concurrente o secuencial a la radioterapia es aceptable.

^u Hay datos insuficientes para recomendar quimioterapia en aquellos pacientes mayores de 70 años. El tratamiento debería ser individualizado con la consideración de las condiciones comórbidas.

^v El pronóstico de los pacientes con tumores T1a y T1b que tengan ganglios negativos es generalmente favorable incluso cuando el HER2 esté amplificado o sobreexpresado. Esta es una población de pacientes con cáncer de mama que no fue estudiada en los ensayos randomizados disponibles. La decisión del uso de trastuzumab en esta población de cohorte debe considerar las toxicidades conocidas del fármaco, como toxicidad cardíaca y los beneficios absolutos e inciertos que pueden existir en la terapia con trastuzumab.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE – RECEPTOR HORMONAL POSITIVO – ENFERMEDAD HER2 NEGATIVA^b



[Vea Terapia Hormonal Adyuvante \(BINV-I\)](#) y [Quimioterapia Adyuvante \(BINV-J\)](#)

^b [Vea Principios para Evaluación del HER2 \(BINV-A\)](#).

^P Tanto el carcinoma ductal y lobular mixto como el metaplásico deberán ser clasificados basados en su componente ductal y tratados en base a esta clasificación. El componente mixto o metaplásico no altera el pronóstico.

^Q Características desfavorables: invasión angiolinfática (linfovascular), grado nuclear alto o grado histológico alto.

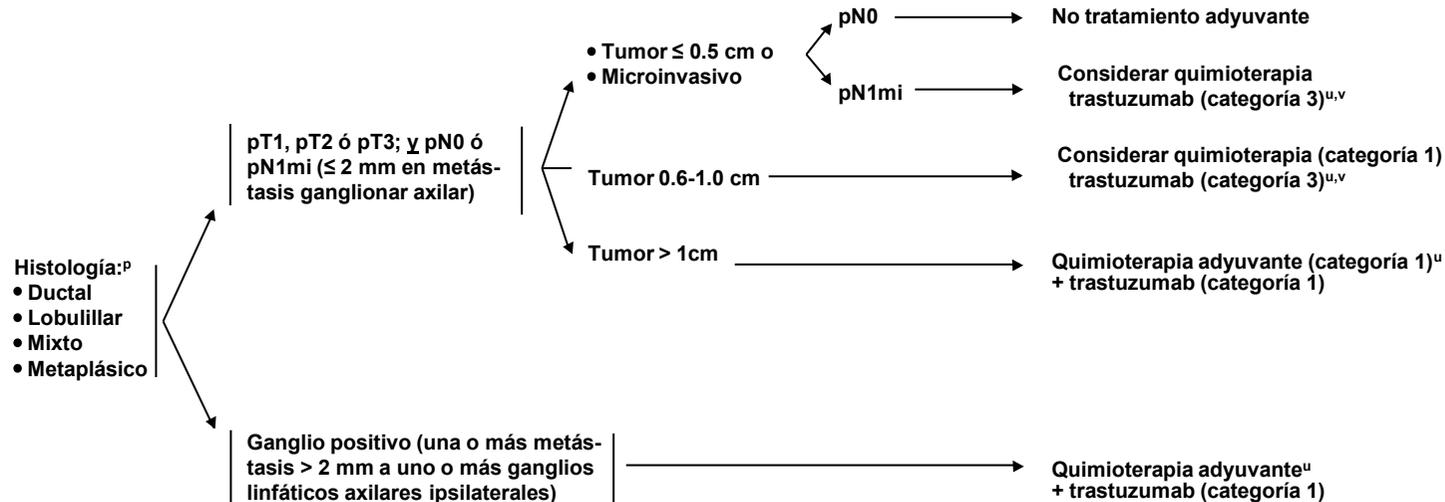
^r Si es RE positivo considerar la terapia hormonal para reducción del riesgo y para disminuir el pequeño riesgo de recurrencia de la enfermedad.

^s La evidencia apoya que la magnitud del beneficio de la ablación quirúrgica o irradiación ovárica en mujeres pre menopáusicas con receptores hormonales positivos es similar a lo alcanzado sólo con CMF. La evidencia temprana sugiere que hay beneficios similares con la supresión ovárica (ej., agonista de LHRH) al igual que con la ablación ovárica. La combinación de la supresión/ablación ovárica asociado a la terapia hormonal puede ser superior a sólo la supresión. Es incierto el beneficio de la supresión/ablación ovárica en mujeres premenopáusicas que hayan recibido quimioterapia adyuvante.

^t La quimioterapia y terapia hormonal usadas como terapia adyuvante deberían ser dadas secuencialmente como terapia hormonal luego de la quimioterapia. Los beneficios de la quimioterapia y la terapia hormonal son sumatorios. Sin embargo, el beneficio absoluto de la quimioterapia puede ser escaso. La decisión de agregar quimioterapia a la terapia hormonal debería ser individualizada, especialmente en aquellos con pronóstico favorable y en mujeres ≥ 60 años y donde el beneficio adicional de la quimioterapia puede ser más escaso. Los datos disponibles sugieren que la terapia hormonal concurrente o secuencial a la radioterapia es aceptable.

^u Hay datos insuficientes para recomendar quimioterapia en aquellos pacientes mayores de 70 años. El tratamiento debería ser individualizado con la consideración de las condiciones comórbidas.

TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE - RECEPTORES HORMONALES NEGATIVOS - HER2 POSITIVO^b



[Vea Seguimiento \(BINV-15\)](#)
[Vea Quimioterapia Adyuvante \(BINV-J\)](#)

^b [Vea Principios para Evaluación del HER2 \(BINV-A\)](#).

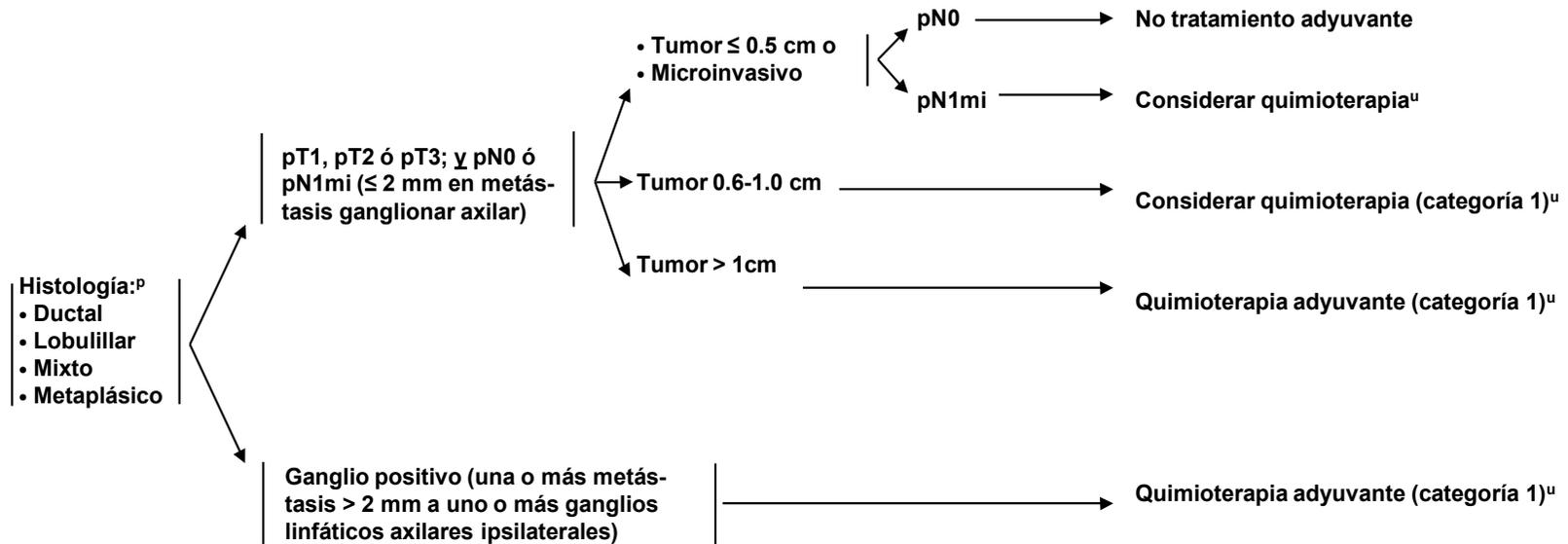
^p Tanto el carcinoma ductal y lobular mixto como el metaplásico deberán ser clasificados basados en su componente ductal y tratados en base a esta clasificación. El componente mixto o metaplásico no altera el pronóstico.

^u Hay datos insuficientes para recomendar quimioterapia en aquellos pacientes mayores de 70 años. El tratamiento debería ser individualizado con la consideración de las condiciones comórbidas.

^v El pronóstico de los pacientes con tumores T1a y T1b que tengan ganglios negativos es generalmente favorable incluso cuando el HER2 esté amplificado o sobreexpresado. Esta es una población de pacientes con cáncer de mama que no fue estudiada en los ensayos randomizados disponibles. La decisión del uso de trastuzumab en esta población de cohorte debe considerar las toxicidades conocidas del fármaco, como toxicidad cardíaca y los beneficios absolutos e inciertos que pueden existir en la terapia con trastuzumab.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE - RECEPTORES HORMONALES NEGATIVOS - HER2 NEGATIVO ^b



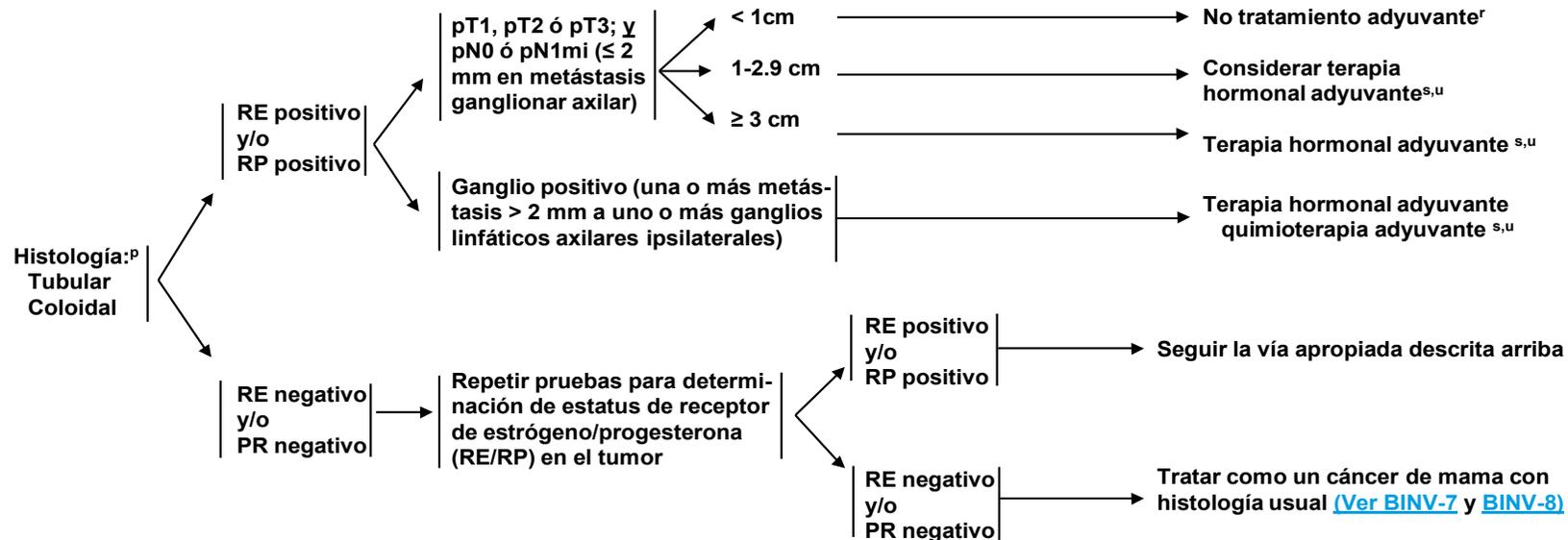
[Vea Seguimiento \(BINV-15\)](#)
[Vea Quimioterapia Adyuvante \(BINV-J\)](#)

^b [Vea Principios para Evaluación del HER2 \(BINV-A\)](#).

^P Tanto el carcinoma ductal y lobular mixto como el metaplásico deberán ser clasificados basados en su componente ductal y tratados en base a esta clasificación. El componente mixto o metaplásico no altera el pronóstico.

^u Hay datos insuficientes para recomendar quimioterapia en aquellos pacientes mayores de 70 años. El tratamiento debería ser individualizado con la consideración de las condiciones comórbidas.

TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO – HISTOLOGÍAS FAVORABLES



[Vea Terapia Hormonal Adyuvante \(BINV-I\)](#) y [Quimioterapia Adyuvante \(BINV-J\)](#)

^r Si es RE positivo considerar la terapia hormonal para reducción del riesgo y para disminuir el pequeño riesgo de recurrencia de la enfermedad.

^s La evidencia apoya que la magnitud del beneficio de la ablación quirúrgica o irradiación ovárica en mujeres pre menopáusicas con receptores hormonales positivos es similar a lo alcanzado sólo con CMF. La evidencia temprana sugiere que hay beneficios similares con la supresión ovárica (ej., agonista de LHRH) al igual que con la ablación ovárica. La combinación de la supresión/ablación ovárica asociado a la terapia hormonal puede ser superior a sólo la supresión. Es incierto el beneficio de la supresión/ablación ovárica en mujeres premenopáusicas que hayan recibido quimioterapia adyuvante.

^u Hay datos insuficientes para recomendar quimioterapia en aquellos pacientes mayores de 70 años. El tratamiento debería ser individualizado con la consideración de las condiciones comórbidas.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

Guía de Quimioterapia Pre-operatoria

ESTADIO CLÍNICO

PLAN DE TRABAJO

Estadio IIA
T2, N0, M0

Estadio IIB
T2, N1, M0
T3, N0, M0

Estadio IIIA
T3, N1, M0

y

Cumple criterios para
cirugía conservadora
excepto por el tamaño
tumoral

El plan de trabajo general incluye:

- Historia y examen físico
- Hemograma completo con conteo de plaquetas
- Pruebas de función hepática con fosfatasa alcalina
- Mamografía diagnóstica bilateral, ultrasonido cuando sea necesario
- Revisión patológica^a
- Determinación del estatus del RE/RP y estatus del HER2^b
- Consejería genética si el paciente tiene alto riesgo de cáncer de mama hereditario^c

Estudios opcionales de imágenes en mama:

- RMN de mamas^d

Si el estadio clínico es IIIA (T3, N1, M0) considerar:

- Gammagrafía ósea (categoría 2B)
- Tomografía abdominal ± pélvica o ultrasonografía o RMN
- Imágenes del tórax

Estudios adicionales dirigidos por síntomas:^e

- Se indica gammagrafía ósea si hay dolor de hueso localizado o fosfatasa alcalina elevada
- La tomografía abdominal ± pélvica o ultrasonografía o RMN si hay fosfatasa alcalina elevada, anormalidad en las pruebas de función hepática, síntomas abdominales, examen físico alterado en abdomen o pelvis
- Imágenes del tórax (si hay síntomas respiratorios)

[Vea Tratamiento Primario \(BINV-11\)](#)

^a El panel aprueba el protocolo de reporte de patologías para todos los carcinomas invasivos y no-invasivos de la mama del College of American Pathology. <http://www.cap.org>

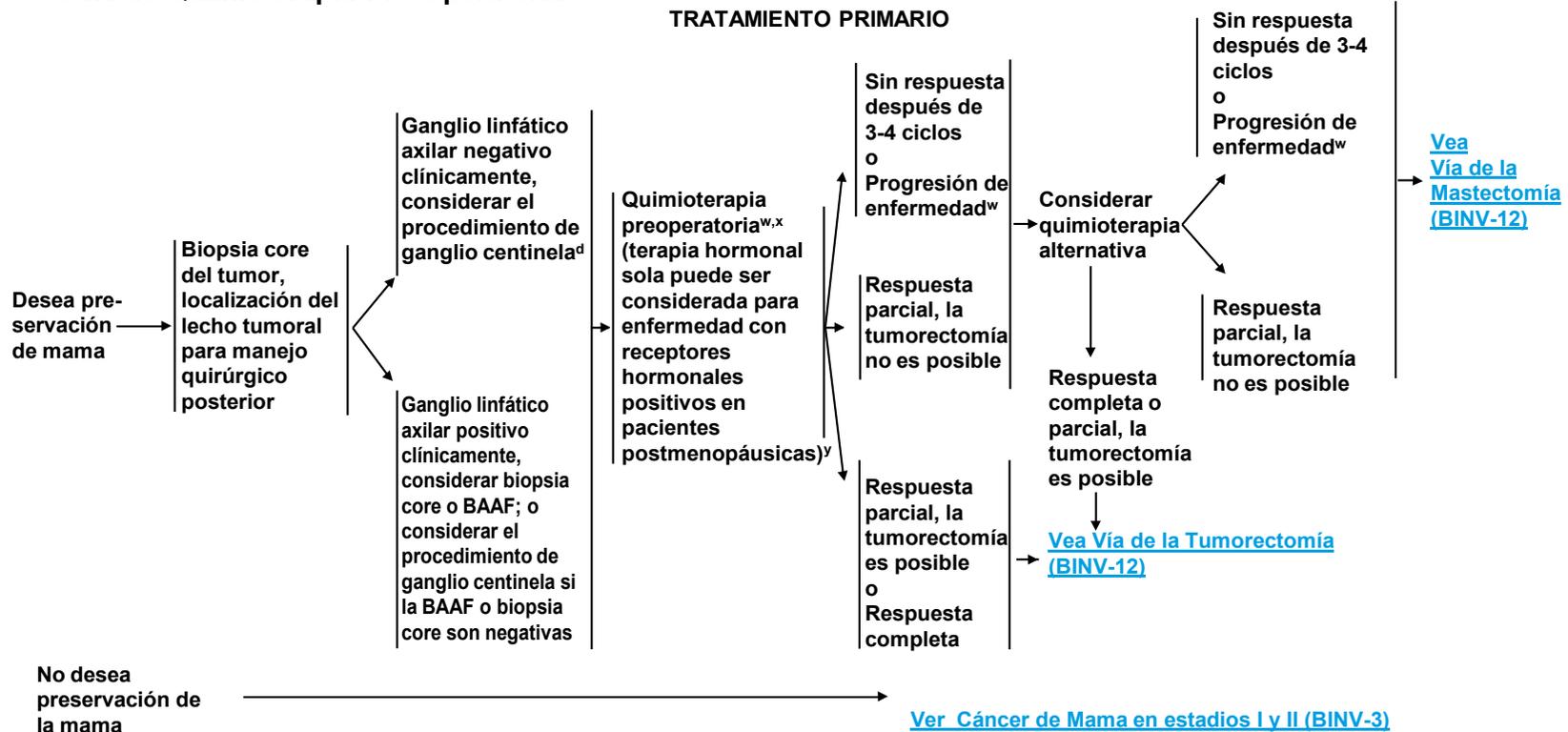
^b [Vea Principios para Evaluación de HER2 \(BINV-A\).](#)

^c [Vea Principios para el uso de RMN en Cáncer de Mama \(BINV-B\).](#)

^d El uso de PET o PET/CT no está indicado en el estadije de los estadios clínicos I, II o estadio clínico III operable.

^e [Vea Guía del NCCN de Evaluación de Alto Riesgo Genético/Familiar: Guías para Cáncer de Mama y Ovario.](#)

Guía de Quimioterapia Pre-Operatoria



^d [Vea Estadio Axilar Quirúrgico \(BINV-C\)](#).

^w Un número de regímenes de quimioterapia con agente único o en combinación tienen actividad en el manejo preoperatorio. En general, aquellos regímenes de quimioterapia recomendados en el manejo adyuvante ([Vea BINV-J](#)) pueden ser considerados en el manejo preoperatorio. Si es tratado con terapia hormonal, se prefiere un inhibidor de aromatasa para mujeres postmenopáusicas.

^x Los pacientes con tumores HER2 positivos deberán ser tratados con quimioterapia preoperatoria que contenga trastuzumab por un mínimo de 9 semanas de la terapia pre operatoria ([Vea BINV-J](#)).

^y [Definición de Menopausia \(Vea BINV-K\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

Guía de Quimioterapia Preoperatoria

TRATAMIENTO LOCAL

Mastectomía con estadiaje axilar quirúrgico^z reconstrucción. Si el ganglio centinela fue negativo en la prequimioterapia, se puede omitir el estadiaje ganglionar axilar

→ Considere quimioterapia adicional en contexto de un ensayo clínico

Tumorectomía con estadiaje axilar quirúrgico^z. Si el ganglio centinela fue negativo en la prequimioterapia, se puede omitir el estadiaje ganglionar axilar

→ Considere quimioterapia adicional en contexto de un ensayo clínico

TRATAMIENTO ADYUVANTE

- La radioterapia adyuvante post-mastectomía está basada en las características del tumor prequimioterapia como se indica en [BINV-3](#)¹ y
- Terapia hormonal en pacientes con RE y/o PR positivo (categoría 1)^t
- En pacientes HER2 positivo se debe completar hasta un año de terapia con trastuzumab (categoría 1). Puede ser administrado concurrentemente con radioterapia y con terapia hormonal si esta indicado. Si la capecitabina es administrada como un radiosensibilizador, trastuzumab puede ser dado de manera concurrente con capecitabina.

[Vea Terapia Hormonal Adyuvante \(BINV-I\)](#)

- La radioterapia adyuvante post-tumorectomía está basada en las características del tumor prequimioterapia como se indica en [BINV-2](#)¹ y
- La terapia hormonal en pacientes con RE y/o PR positivo (categoría 1)^t
- En pacientes HER2 positivo se debe completar hasta un año de terapia con trastuzumab (categoría 1). Puede ser administrado concurrentemente con radioterapia y con terapia hormonal si esta indicado. Si la capecitabina es administrada como un radiosensibilizador, trastuzumab puede ser dado de manera concurrente con capecitabina.

[Vea Terapia Hormonal Adyuvante \(BINV-I\)](#)

→ [Vea Observación/ Seguimiento BINV-15\)](#)

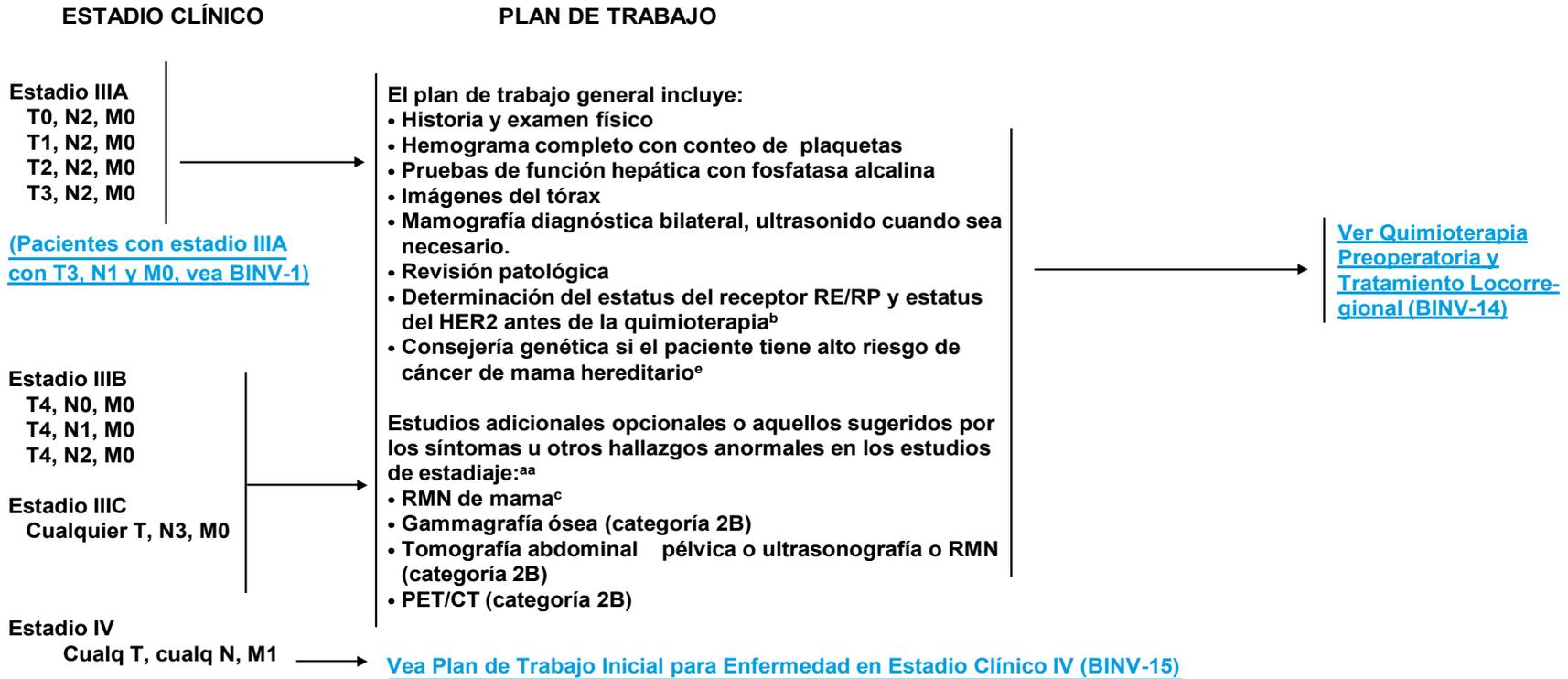
¹ [Vea Principios de Radioterapia \(BINV-H\)](#)

^t La quimioterapia y terapia hormonal usadas como terapia adyuvante deberían ser dadas secuencialmente como terapia hormonal luego de la quimioterapia. Los beneficios de la quimioterapia y la terapia hormonal son sumatorios. Sin embargo, el beneficio absoluto de la quimioterapia puede ser escaso. La decisión de agregar quimioterapia a la terapia hormonal debería ser individualizada, especialmente en aquellos con pronóstico favorable y en mujeres ≥ 60 años y donde el beneficio adicional de la quimioterapia puede ser más escaso. Los datos disponibles sugieren que la terapia hormonal concurrente o secuencial a la radioterapia es aceptable.

^z El estadiaje axilar puede incluir biopsia del ganglio centinela (categoría 3) o disección del nivel I/II.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

CANCER DE MAMA INVASIVO LOCALMENTE AVANZADO (NO INFLAMATORIO)



^b [Vea Principios para Evaluación de HER2 \(BINV-A\).](#)

^c [Vea Principios para el Uso del RMN en Cáncer de Mama \(BINV-B\).](#)

^e [Guía del NCCN de Evaluación de Alto Riesgo Genético/Familiar: Guías para Cáncer de Mama y Ovario](#)

^{aa} FDG PET/CT es más útil en situaciones donde los estudios estándares para estadiaje son poco claros o erróneos, especialmente en enfermedad metastásica o localmente avanzada. El FDG PET/CT también puede ser útil en identificar enfermedad nodal regional no sospechada (oculta) y/o metástasis a distancia de cáncer de mama localmente avanzado cuando se usa con otros estudios estándares para estadiaje. PET/CT no es recomendado para pacientes con cáncer de mama en estadios clínicos I ó II.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA PARA CÁNCER DE MAMA INVASIVO LOCALMENTE AVANZADO (NO INFLAMATORIO)

Quimioterapia preoperatoria, antraciclínicos taxanos son preferidos^{t,x}

Respuesta →

Sin Respuesta →

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL

Mastectomía Total + disección axilar nivel I/II + radioterapia a la pared torácica y ganglios supraclaviculares (más ganglios de la cadena mamaria interna si no están comprometidos [categoría 3]) ± posterior reconstrucción de mama^l
o
Considerar tumorectomía + disección axilar nivel I/II + radioterapia a la mama y ganglios supraclaviculares (más ganglios de la cadena mamaria interna si están comprometidos)

Considerar quimioterapia sistémica adicional y/o radioterapia preoperatoria

TRATAMIENTO ADYUVANTE

- Completar el régimen de quimioterapia planificado si no ha sido completado en el preoperatorio más tratamiento hormonal si RE y/o RP positivo (quimioterapia secuencial seguido de terapia hormonal).
- Completar hasta un año de terapia con trastuzumab si es HER2 positivo (categoría 1). Puede ser administrado concurrentemente con radioterapia^l y con terapia hormonal si así se indica. Si la capecitabina es administrada como un radiosensibilizador, trastuzumab puede ser dado concurrentemente con capecitabina.

Respuesta - Vea la vía de arriba

Sin Respuesta Tratamiento individualizado

[Vea Seguimiento/Observación \(BINV-15\)](#)

^l [Vea Principios de Radioterapia \(BINV-H\)](#)

^j [Vea Principios de la Reconstrucción Luego de la Cirugía \(BINV-G\)](#)

^t Un número de regímenes de quimioterapia con agente único o en combinación tienen actividad en el manejo preoperatorio. En general, aquellos regímenes de quimioterapia recomendados en el manejo adyuvante ([Vea BINV-J](#)) pueden ser considerados en el manejo preoperatorio. Si es tratado con la terapia hormonal, se prefiere un inhibidor de aromatasa para mujeres postmenopáusicas.

^x Los pacientes con tumores HER2 positivos deberán ser tratados con quimioterapia preoperatoria que contenga trastuzumab por un mínimo de 9 semanas de terapia preoperatoria ([Vea BINV-J](#)).

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

OBSERVACIÓN/SEGUIMIENTO

- Examen físico e historia de intervalo cada 4-6 meses por 5 años, luego cada 12 meses
- Mamografía cada 12 meses (y 6-12 meses luego de la radioterapia si ha recibido terapia conservadora de la mama [categoría 2B])
- Mujeres con tamoxifeno: Evaluación ginecológica anual cada 12 meses si la paciente conserva el útero
- Las mujeres con inhibidor de aromatasa o quienes hayan experimentado falla ovárica secundaria al tratamiento deberán ser monitorizadas en su salud ósea con determinación de la densidad mineral ósea basal y luego de manera periódica^{bb}
- Evaluar y fomentar la adherencia a la terapia hormonal adyuvante.

PLAN DE TRABAJO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE

PLAN DE TRABAJO INICIAL PARA ENFERMEDAD EN ESTADIO CLÍNICO IV

- Historia y examen físico
- Hemograma completo con conteo de plaquetas
- Pruebas de función hepática
- Imágenes del tórax
- Gammagrafía ósea
- Rayos X de regiones óseas que causan molestias y de huesos que denoten anomalías en la gammagrafía ósea
- Considerar tomografía o RMN abdominal
- Biopsia para documentación de la primera recurrencia de ser posible
- Considerar determinación del estatus de RE/RP y HER2 si no era conocido, inicialmente negativo o no estaba sobreexpresado^b
- Consejería genética si el paciente tiene alto riesgo de cáncer de mama hereditario^e

Sólo enfermedad local

Enfermedad sistémica

[Vea Tratamiento de Recurrencia/ Enfermedad en Estadio Clínico IV \(BINV-16\)](#)

^b [Vea Principios para Evaluación de HER2 \(BINV-A\).](#)

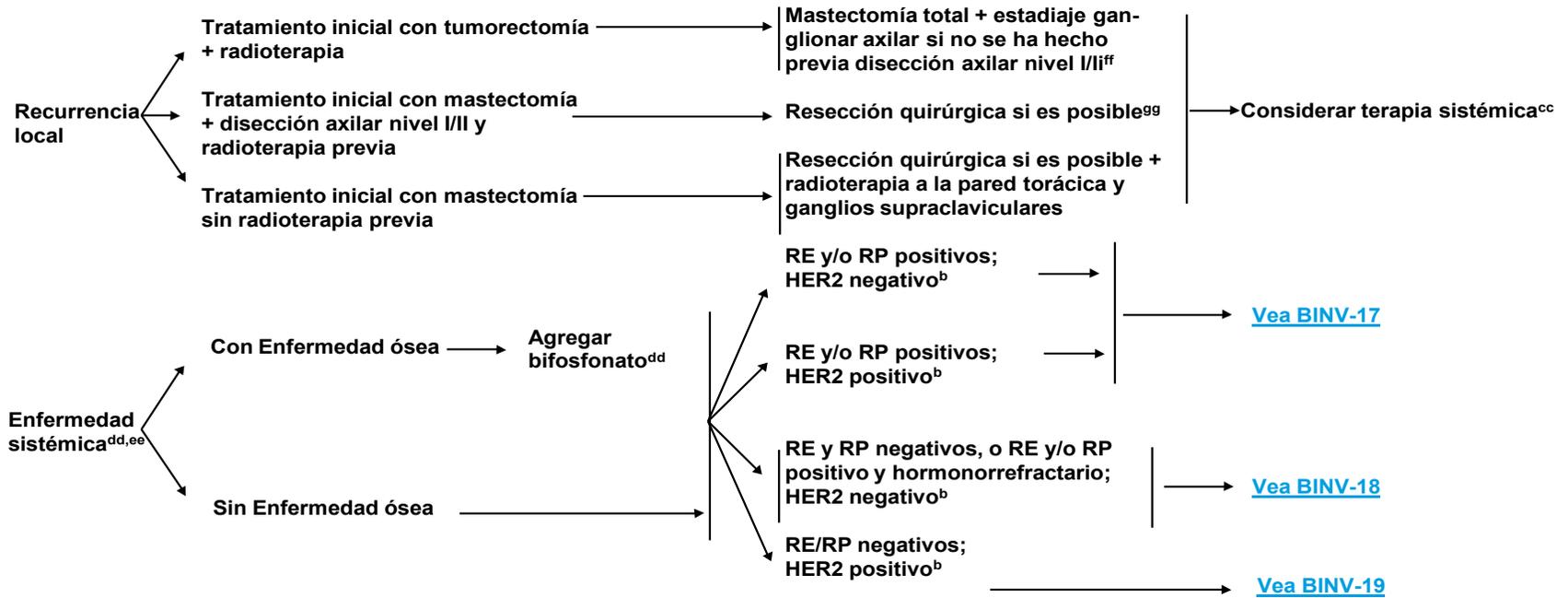
^e [Guía del NCCN de Evaluación de Alto Riesgo Genético/Familiar: Guías para Cáncer de Mama y Ovario.](#)

^{bb} El uso de estrógeno, progesterona o moduladores selectivos del receptor de estrógeno para tratar osteoporosis u osteopenia en mujeres con cáncer de mama no está recomendado. El uso de bisfosfonatos es generalmente preferido para mejorar la densidad mineral ósea. Los ensayos clínicos actuales apoyan el uso de bifosfonatos hasta por 2 años. Una mayor duración de la terapia con bifosfonato podría proveer un beneficio adicional, pero esto aún no ha sido evaluado en los ensayos clínicos. Las mujeres tratadas con un bifosfonato deberían tener una evaluación dental previa al inicio del tratamiento y deberán tomar calcio suplementario (1200-1500 mg/día) y vitamina D (400-800 IU/día).

^{cc} El uso del PET o PET/CT no debería ser necesario en la evaluación de enfermedad metastásica excepto en aquellas situaciones donde otros estudios de estadiaje son equívocos o sospechosos. Incluso en estas situaciones, la biopsia de estos sitios sospechosos será de mayor utilidad.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE ENFERMEDAD RECURRENTE O DE ESTADIO CLÍNICO IV



Cirugía, radiación ± hipertermia (categoría 3 para hipertermia), o quimioterapia regional (ej., metotrexato intratecal) es indicado para casos clínicos con enfermedad localizada:

1. Metástasis cerebral	8. Fractura patológica inminente
2. Enfermedad leptomenígea	9. Fractura patológica
3. Metástasis corioidea	10. Compresión medular
4. Efusión pleural	11. Dolor óseo o en tejidos blandos por depósito de enfermedad
5. Efusión pericárdica	12. Enfermedad de la pared torácica
6. Obstrucción biliar	
7. Obstrucción ureteral	

^b [Vea Principios para Evaluación de HER2 \(BINV-A\)](#).

^{dd} El pamidronato o ácido zoledrónico (con calcio 1200-1500 mg y vitamina D 400-800 IU de suplemento diario) debería ser dado (categoría 1) además de la quimioterapia o terapia hormonal si hay metástasis ósea presente, sobrevida esperada ≥ 3 meses y creatinina < 3.0 mg/dL. Los pacientes deberán tener una evaluación dental previa al inicio del tratamiento con bifosfonatos.

^{ee} [Vea Guía del NCCN de Cuidados Paliativos](#).

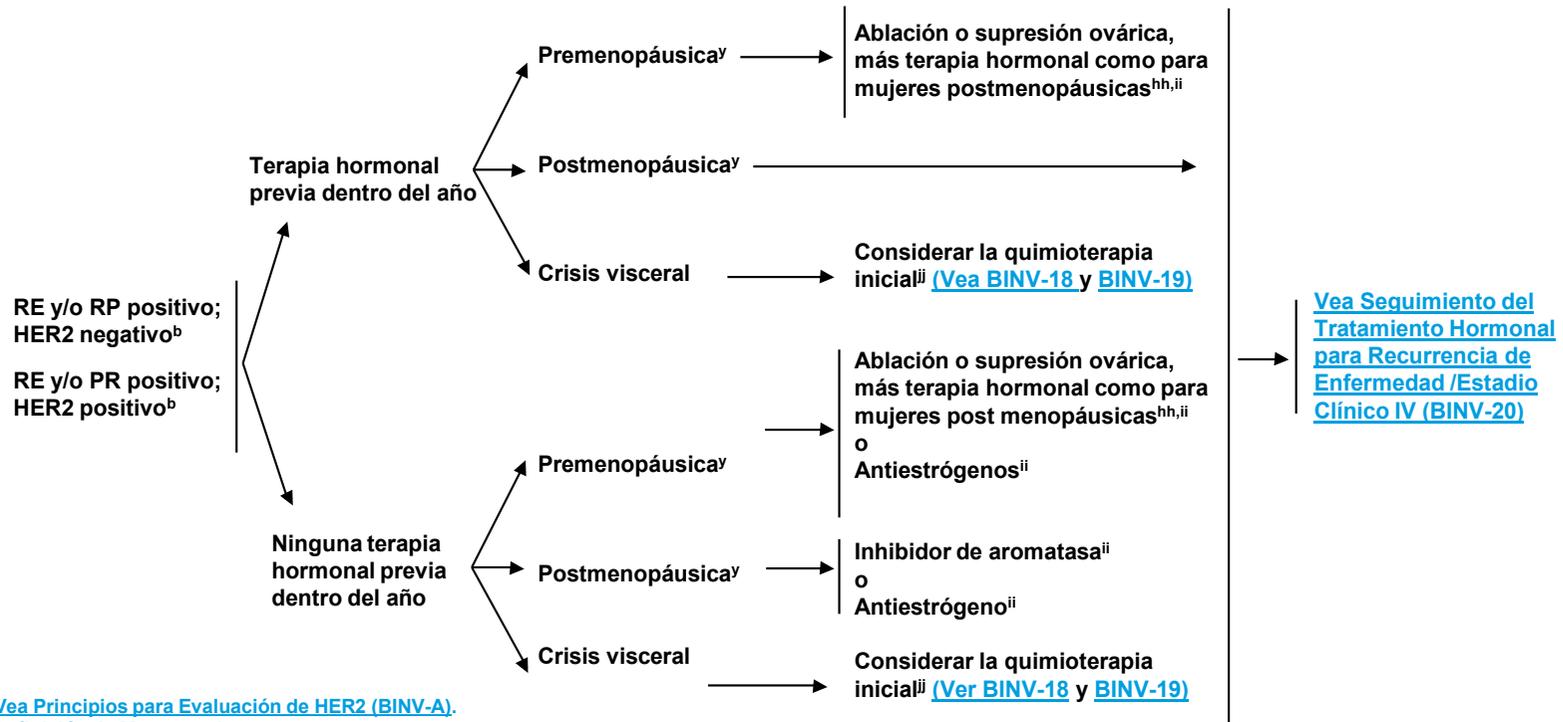
^{ff} En mujeres con recurrencia local de mama después de la cirugía conservadora que hayan tenido una biopsia del ganglio centinela, puede ser técnicamente posible repetir el ganglio centinela. La precisión al repetir el ganglio centinela no es comprobada y la significancia pronóstica de esta prueba después de una mastectomía es incierta y su uso no es aconsejado.

^{gg} Si no es técnicamente resecable, considerar la terapia sistémica con mejor respuesta, luego reseca si es posible.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE O DE ESTADIO CLÍNICO IV

RE Y/O RP POSITIVO y/o; HER2 NEGATIVO O POSITIVO



^b [Vea Principios para Evaluación de HER2 \(BINV-A\).](#)

y [Definición de Menopausia.](#)

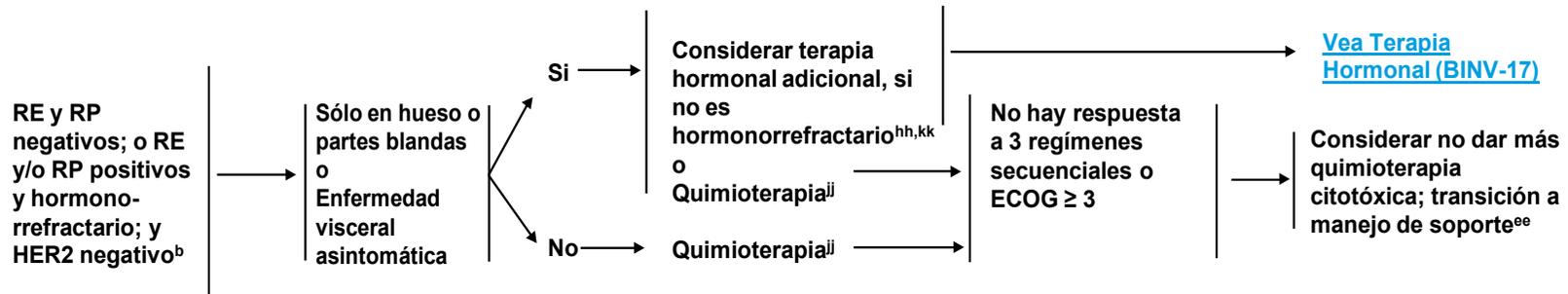
^{hh} [Vea Terapia Hormonal Subsecuente \(BINV-L\).](#)

ⁱⁱ Las mujeres que presenten al debut enfermedad metastásica se podrían beneficiar de la cirugía local de mama y/o radioterapia. Generalmente la terapia local paliativa debería ser considerada sólo después de una respuesta inicial a la terapia sistémica.

^{jj} [Vea Regímenes de Quimioterapia Preferidos para Cáncer de Mama Recurrente o Metastásico \(BINV-M\).](#)

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE O DE ESTADIO CLÍNICO IV

RE y RP NEGATIVOS; o RE y/o RP POSITIVOS y HORMONORREFRACTARIO; HER2 NEGATIVO



^b [Vea Principios para Evaluación de HER2 \(BINV-A\).](#)

^{ee} [Vea Guía del NCCN de Manejo de Soporte.](#)

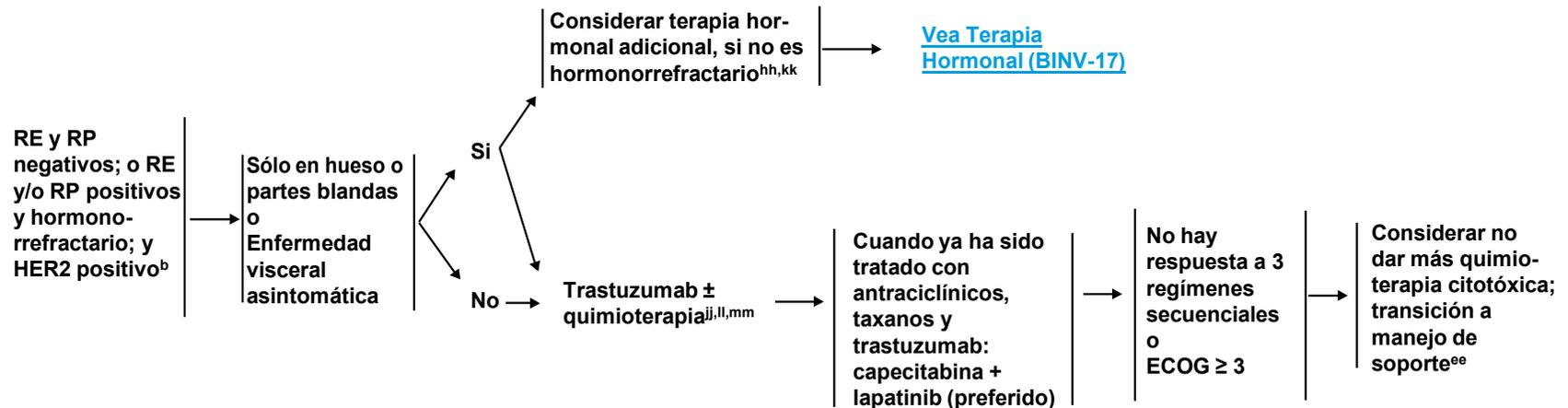
^{hh} [Vea Terapia Hormonal Subsecuente \(BINV-L\).](#)

^{jj} [Vea Regímenes de Quimioterapia Preferidos para Cáncer de Mama Metastásico \(BINV-M\).](#)

^{kk} Ocurren falsos negativos en la determinación del estatus RE y/o RP, y puede haber discordancia entre la determinación del RE y/o RP entre el (los) tumor(es) primario(s) y mestastásico(s). Por tanto, la terapia hormonal con su baja toxicidad puede ser considerada en pacientes sin compromiso visceral o asintomáticos con compromiso visceral por enfermedad, especialmente en pacientes con características clínicas que hacen suponer un tumor con receptores hormonales positivos (ej., largo intervalo libre de enfermedad, sitios limitados de recurrencia, enfermedad indolente o paciente añoso).

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE O DE ESTADIO CLÍNICO IV

RE y RP NEGATIVOS; o RE y/o RP POSITIVO y HORMONORREFRACTARIO; y HER2 NEGATIVO



^b [Vea Principios para Evaluación de HER2 \(BINV-A\).](#)

^{ee} [Vea Guía del NCCN de Manejo de Soporte.](#)

^{hh} [Vea Terapia Hormonal Subsecuente \(BINV-L\).](#)

^{jj} [Vea Regímenes de Quimioterapia Preferidos para Cáncer de Mama Metastásico \(BINV-M\).](#)

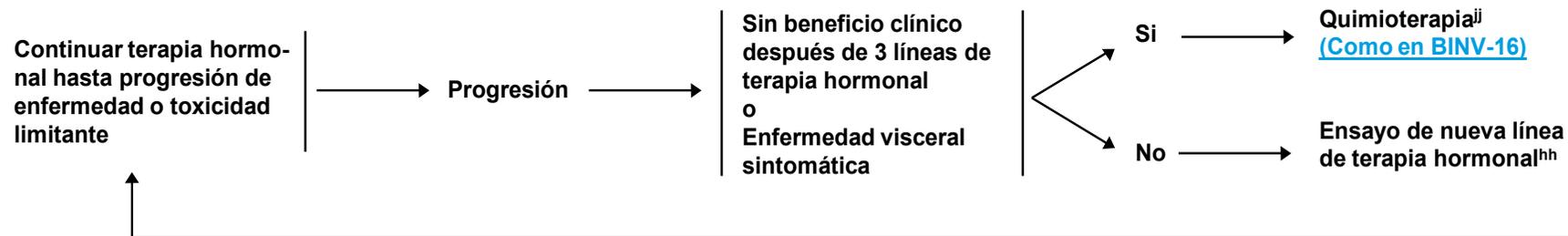
^{kk} Ocurren falsos negativos en la determinación del estatus RE y/o RP, y puede haber discordancia entre la determinación del RE y/o RP entre el (los) tumor(es) primario(s) y metastásico(s). Por tanto, la terapia hormonal con su baja toxicidad puede ser considerada en pacientes sin compromiso visceral o asintomáticos con compromiso visceral por enfermedad, especialmente en pacientes con características clínicas que hacen suponer un tumor con receptores hormonales positivos (ej., largo intervalo libre de enfermedad, sitios limitados de recurrencia, enfermedad indolente o paciente añoso).

^{ll} Continuar con trastuzumab luego de haber progresión de enfermedad con una quimioterapia de primera línea que contenía trastuzumab en cáncer de mama metastásico es una opción válida. La duración óptima del trastuzumab en pacientes con control de enfermedad por largo tiempo es incierto.

^{mm} El trastuzumab dado en combinación con antraciclínicos está asociado con toxicidad cardíaca significativa.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

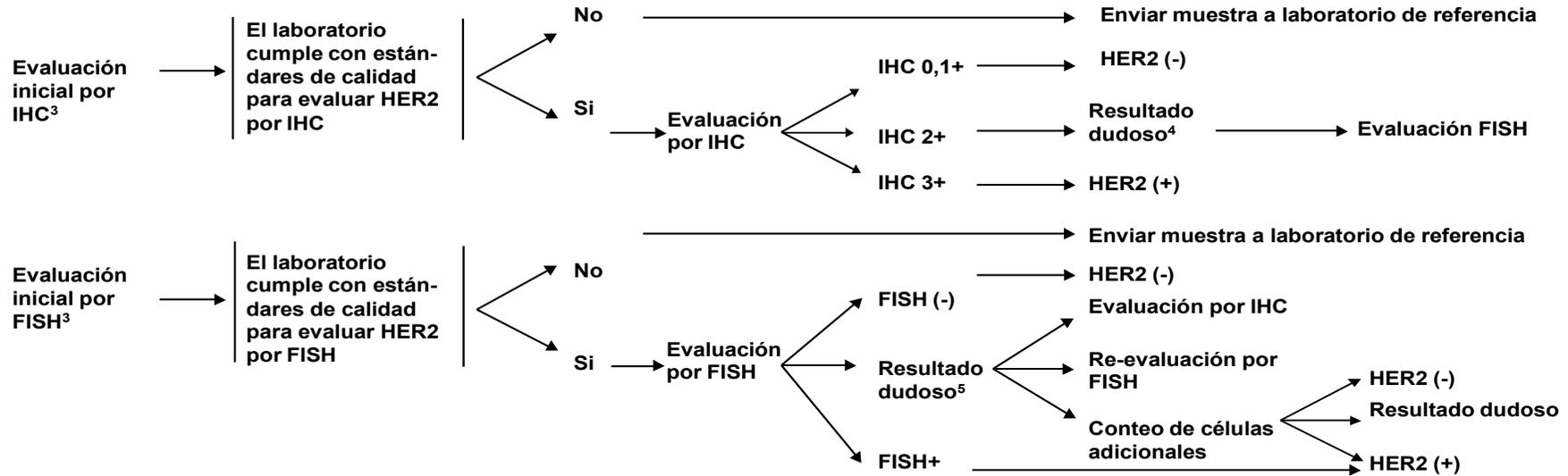
TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE O DE ESTADIO CLÍNICO IV



^{hh} [Vea Terapia Hormonal Subsecuente \(BINV-L\).](#)

^{jj} [Vea Regímenes de Quimioterapia Preferidos para Cáncer de Mama Metastásico \(BINV-M\).](#)

PRINCIPIOS DE EVALUACIÓN DE HER2^{1,2}



¹ Vea también, Carlson RW, Moench SJ, Hammond, MEH, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN task force report and recommendations, JNCCN 4:S-1-S-24, 2006.
² La evaluación del HER2 debería realizarse sólo en laboratorios acreditados para estas evaluaciones. Se requieren evaluaciones adecuadas y reportes completos de los métodos para evaluar los resultados del HER2. Estas pruebas sólo pueden ser realizadas por un laboratorio que haya acreditado el poder para ejecutar esas evaluaciones con los estándares de calidad requeridos. Todas las otras evaluaciones del HER2 deberían ser enviadas a un laboratorio calificado de referencia.
³ Un ensayo inmunohistoquímico (IHC) o una hibridación de fluorescencia in situ (FISH) puede usarse para hacer una evaluación inicial del estatus del HER2 en el tumor. Todas las evaluaciones del HER2, aprobadas o no por la FDA, deben de ser validadas. La validación de la evaluación del HER2 se define por al menos con un 95% de concordancia cuando el método de evaluación es ejecutado en laboratorio comparado con uno de los siguientes: Método validado de evaluación del HER2 ejecutado en el mismo laboratorio, un método validado de evaluación del HER2 ejecutado en otro laboratorio; o resultados validados en un laboratorio de referencia. Las muestras con resultados dudosos no deberían ser incluidas en los estudios de validación. Estos algoritmos se basan en la asociación de que todas las pruebas validadas del HER2 han mostrado al menos un 95% de concordancia con las formas complementarias de evaluación del HER2, ya sea por evaluación directa o por asociación con los niveles de concordancia alcanzados entre las evaluaciones complementarias en los laboratorio de validación.
⁴ Las muestras con resultados dudosos por IHC (ej., IHC 2+) están sujetas a pruebas complementarias por métodos validados (ej., FISH) que han mostrado al menos un 95% de concordancia entre los resultados de IHC 0, 1+ y FISH no amplificados, así como los resultados de IHC3+ y FISH amplificados.
⁵ Las muestras con resultados dudosos por FISH (ej., un promedio de la relación gen HER2/cromosoma 17 de 1.8-2.2 o un promedio del número de copias del gen HER2 > 4 - < 6) deberían realizarseles: conteo de células adicionales; re-evaluación por FISH; o evaluación por un método IHC validado que sea al menos un 95% concordante con el FISH como se describió anteriormente.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

PRINCIPIOS PARA EL USO DE RMN EN EL CÁNCER DE MAMA

Vea Guías del NCCN de Diagnóstico y Despistaje de Cáncer de Mama en la parte indicaciones para Evaluación con RMN en mujeres con un riesgo incrementado de cáncer de mama

Personal, facilidades y equipamiento

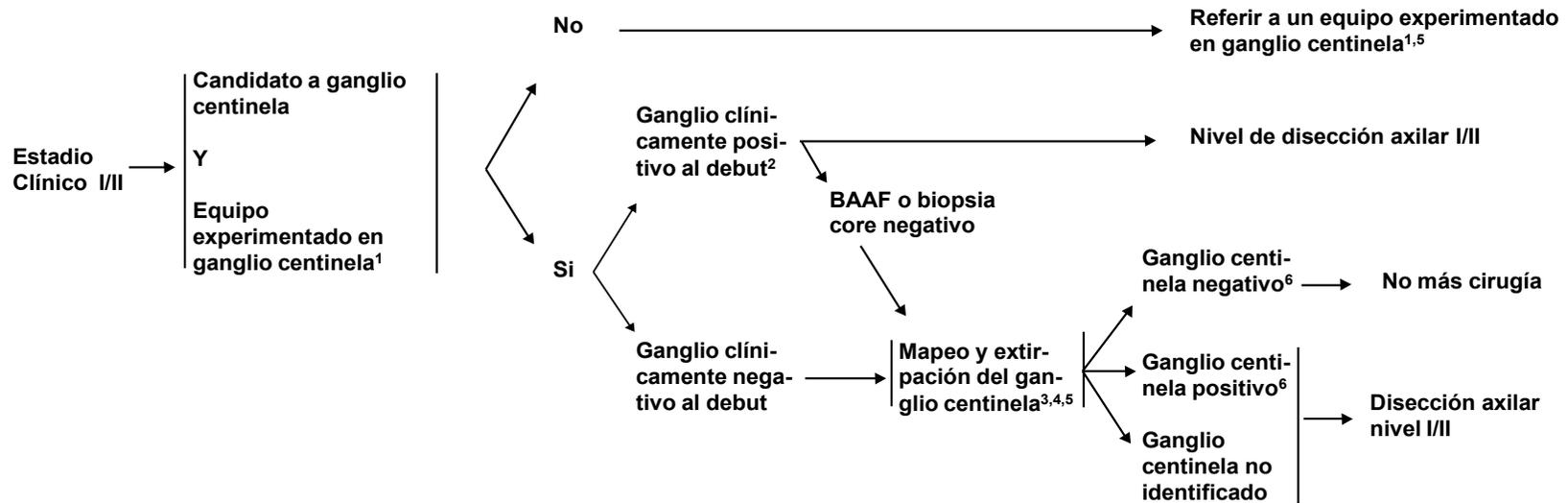
- Las evaluaciones de mama con RMN deberían ser ejecutadas e interpretadas por un equipo experto en imágenes de mama que trabaje en paralelo con el grupo de tratamiento multidisciplinario.
- Las evaluaciones de RMN de mama requieren una bobina (coil) exclusiva para evaluar mama y radiólogos entrenados en imágenes de mama que estén familiarizados con las secuencias de tiempo óptimo y otros detalles técnicos para la interpretación de imágenes. El centro de imágenes debería estar equipado para ejecutar un muestreo con aguja guiado por RMN y/o marcar la localización (wire localization) de los hallazgos detectados por RMN.

Indicaciones clínicas y aplicaciones

- Pueden ser usado para estadiaje y definir la extensión del cáncer o la presencia de cáncer multifocal o multicéntrico en la mama ipsilateral, o al hacer el despistaje en la mama contralateral en el momento del diagnóstico (categoría 2B). No hay datos que demuestren que el uso de RMN afecte la elección o resultados de la terapia local (recurrencia local o sobrevida).
- Puede ser útil para la evaluación del cáncer de mama antes y después de la terapia neoadyuvante para definir la extensión de enfermedad, respuesta al tratamiento y las posibilidades potenciales de realizar terapia conservadora de mama.
- Puede ser útil para detectar otras enfermedades en mujeres con mamas densas mamográficamente, pero los datos disponibles no muestran diferencias en la detección de un patrón en particular (densidad de la mama) o algún tipo de enfermedad (ej., DCIS, cáncer ductal invasivo, cáncer lobulillar invasivo)
- Puede ser útil para identificar el primario en mujeres con adenocarcinoma ganglionar axilar o enfermedad de Paget del pezón con un primario no identificado en la mamografía, ultrasonido o evaluación física.
- Los hallazgos falsos positivos en RMN de mama son comunes. Las decisiones quirúrgicas no deberían estar basadas solamente en los hallazgos de la RMN. Se recomiendan muestras adicionales de tejido en áreas sospechosas identificadas por RMN.
- No se ha definido la utilidad de esta prueba en el seguimiento de la mama contralateral o ipsilateral en mujeres con antecedente de cáncer de mama.

Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwig L. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248-3258.

ESTADIAJE AXILAR QUIRÚRGICO – ESTADIO CLÍNICO I, IIA Y IIB



¹ El equipo que realiza el ganglio centinela debe haber documentado su experiencia en la biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama. El equipo incluye a un cirujano, radiólogos, medicina nuclear, patólogos y evaluación previa con médicos oncólogos y radioterapeutas sobre el uso del ganglio centinela en las decisiones terapéuticas.

² Considerar la confirmación patológica de malignidad en ganglios clínicamente positivos usando BAAF guiadas por ultrasonido o biopsia core para determinar si el paciente necesita una disección ganglionar axilar.

³ La biopsia de ganglio axilar centinela en todos los casos; la biopsia de ganglio centinela de la cadena mamaria interna es opcional, si el drenaje va hacia los ganglios de la cadena mamaria interna (categoría 3).

⁴ Las inyecciones para el mapeo del ganglio centinela pueden ser peritumorales, subareolares o subdermales. Sin embargo, sólo las inyecciones peritumorales mapean hacia los ganglios de la cadena mamaria interna.

⁵ Los resultados de los ensayos clínicos randomizados indican que hay un menor de riesgo de morbilidad asociado con el mapeo del ganglio centinela y su extirpación que con la disección axilar nivel I/II.

⁶ El involucrar al ganglio centinela se define por el seccionamiento de ganglios multi-niveles con la tinción de hematoxilina-eosina. La inmunohistoquímica (IHC) con citoqueratina puede ser usada para casos dudosos con H&E. La IHC con citoqueratina de rutina para definir un compromiso ganglionar es controversial (categoría 3).

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

ESTADIAJE GANGLIONAR AXILAR

En ausencia de datos definitivos que demuestren una ventaja en sobrevida al realizar una disección ganglionar axilar, particularmente en pacientes con tumores con características favorables, pacientes en los cuales la selección de la terapia sistémica adyuvante no se verá afectada, ancianos, o aquellos con comorbilidades serias, la ejecución de una disección ganglionar axilar puede ser considerada como opcional. La disección axilar deberá ser extendida para incluir los ganglios del nivel III sólo si hay una enfermedad masiva aparente en los ganglios del nivel II.

La biopsia de ganglio centinela es el método preferido de estadiaje ganglionar axilar, si hay un equipo experimentado en la realización de ganglio centinela y el paciente es un candidato apropiado para la biopsia de ganglio linfático centinela ([Vea BINV-C](#)).

ESTADOS DE MÁRGENES EN CARCINOMA INFILTRANTE

El uso de la terapia conservadora en cáncer de mama procura alcanzar márgenes patológicamente negativos en la resección. Los casos en donde hayan márgenes positivos deberán ser sometidos nuevamente a cirugía, pudiendo ser esta una re-escisión para alcanzar márgenes negativos o una mastectomía. Si la re-escisión es técnicamente posible para permitir una terapia conservadora de la mama, esto puede hacerse con resección de los márgenes comprometidos orientada por la resección del espécimen inicial o la re-escisión de la cavidad entera de la escisión original. Si se mantienen positivos en varios márgenes, la mastectomía puede ser requerida para lograr un control local óptimo.

Podría ser razonable tratar casos seleccionados con terapia conservadora de la mama con un margen focal microscópicamente positivo en ausencia de un componente intraductal extenso.¹ Para estos pacientes, debe de considerarse el uso de una mayor dosis de radioterapia (boost) para el lecho tumoral.

Deberían evaluarse los márgenes en todos los especímenes de cirugía conservadora de la mama. Los requerimientos para una óptima evaluación de los márgenes incluye:

- Orientación de los especímenes quirúrgicos.
- Descripción microscópica y macroscópica del estado de los márgenes.
- Reporte de la distancia, orientación y tipo de tumor (invasivo o DCIS) en relación al margen más cercano.

¹ Un componente intraductal extenso está definido como un carcinoma ductal infiltrante donde más del 25% del tumor es DCIS y este se extiende más allá del carcinoma invasivo, rodeando el parénquima mamario normal.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA LA TERAPIA CONSERVADORA EN CÁNCER DE MAMA QUE REQUIERE DE RADIOTERAPIA

Las contraindicaciones para la terapia conservadora de mama que requiere de radioterapia son las siguientes:

Absolutas:

- Radioterapia previa a la mama o pared torácica
- Radioterapia durante la gestación
- Microcalcificaciones difusas sospechosas o de apariencia maligna
- Enfermedad diseminada que no puede ser resecada en una escisión local a través de una incisión simple con márgenes negativos y con un resultado estético satisfactorio.
- Márgenes patológicos positivos¹

Relativas:

- Enfermedad del tejido conectivo que comprometa la piel (especialmente escleroderma y lupus)
- Tumores > 5 cm (categoría 2B)
- Márgenes focalmente positivos¹
- Mujeres ≤ 35 años o premenopáusicas con una mutación BRCA 1/2 conocida:
 - Puede tener un riesgo incrementado de recurrencia a la mama ipsilateral o cáncer de mama contralateral con terapia conservadora de la mama
 - Podría considerarse la mastectomía bilateral profiláctica para reducción del riesgo.
[\(Vea Guía del NCCN de Reducción de Riesgo en Cáncer de mama\).](#)

[\(Vea Estado de los Márgenes en Carcinoma Infiltrante \(BINV-E\)\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

PRINCIPIOS DE RECONSTRUCCIÓN DE LA MAMA LUEGO DE CIRUGÍA

- La mama puede ser reconstruida en conjunción con la mastectomía usando implantes de mama, de tejidos autólogos (“flaps”) o una combinación de los dos (ej., reconstrucción compuesta latissimus/ implante).
- La reconstrucción de mama luego de una mastectomía puede hacerse al mismo tiempo que la mastectomía (“inmediato”) o algún tiempo después de completado el tratamiento del cáncer (“tardío”).
- Aún con la mastectomía, hay un riesgo de recurrencia local y regional, y la evidencia sugiere que la mastectomía con conservación de piel es probablemente equivalente a una mastectomía estándar en este contexto. La mastectomía con conservación de piel debería realizarse por un equipo de cirujanos expertos en cirugía de mama que trabajen de manera coordinada y multidisciplinaria para guiar la selección apropiada del paciente para una mastectomía con conservación de piel, determinando la secuencia óptima de el(los) procedimiento(s) en relación a las terapias adyuvantes y lograr una resección que alcance márgenes quirúrgicos apropiados. La radiación post-mastectomía como se indica en el esquema de esta guía deberá ser aplicada en casos tratados con mastectomía con conservación de piel. El complejo pezón-areola es sacrificado en una mastectomía con conservación de piel para la terapia de cáncer. Los datos actuales son insuficientes para apoyar el uso de procedimientos de conservación del complejo pezón-areola en la terapia del cáncer de mama fuera del contexto de un ensayo clínico prospectivo.
- Cuando se requiera de una radiación post-mastectomía, se preferirá generalmente una reconstrucción tardía luego completar la radioterapia en la reconstrucción con tejido autólogo, debido a la pérdida reportada de la reconstrucción estética (categoría 2B). Cuando la reconstrucción con implante es usada, se prefiere la reconstrucción tardía en lugar de la inmediata para evitar la expansión de los flaps de piel. La reconstrucción con implante inmediato en pacientes que requieran radiación post-operatoria tienen una tasa incrementada de contractura capsular. La cirugía para intercambiar los expansores de tejidos por implantes permanentes puede hacerse previo a la radiación o después de completar la misma. Algunos equipos experimentados en esto han elaborado protocolos en los cuales las reconstrucciones inmediatas son seguidas de radioterapia (categoría 2B). La expansión del tejido irradiado puede dar como consecuencia un riesgo incrementado de contractura capsular, mala posición, pobre resultado estético y exposición del implante. En los pacientes previamente irradiados, el uso de los expansores/implantes de tejido están relativamente contraindicados.
- La selección de la reconstrucción está basada en la evaluación del tratamiento del cáncer, hábito corporal del paciente, si es fumador, comorbilidades y preocupaciones del paciente. El fumar aumenta el riesgo de complicaciones para todos los tipos de reconstrucción de mama así sea con implante o flap. Por lo tanto el fumar es considerado una contraindicación relativa a la reconstrucción de mama y los pacientes deberían estar pendientes por las tasas incrementadas de complicaciones en las curaciones de heridas y falla de los flaps, ya sea completa o parcial entre los fumadores.
- Debería hacerse una evaluación del resultado cosmético de la linfadenectomía antes de la cirugía.
- En las mujeres que no estén satisfechas con el resultado cosmético después de completado el tratamiento oncológico, debería de ofrecérseles una consulta con cirugía plástica.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

Radiación a Toda la Mama:

La delimitación del objetivo incluye la mayoría del tejido mamario y se realiza mejor por evaluaciones clínicas y planeamientos basados en tomografía. El objetivo es una distribución uniforme de la dosis, usando compensadores como son las cuñas, planeamientos posteriores usando segmentos, o radioterapia con intensidad modulada (IMRT). La mama debería de recibir una dosis entre 45-50 Gy en 1.8-2 Gy por fracción, ó 42.5 Gy a 2.66 Gy por fracción. Se recomienda un boost en el lecho tumoral para pacientes en alto riesgo de recurrencia local, (edad < 50 años, ganglios axilares positivos, invasión linfovascular o márgenes estrechos). Esto se puede lograr con braquiterapia o haz de electrones o campo de fotones. Las dosis más utilizadas son 10-16 Gy a 2 Gy/fx. Todos los esquemas se dan 5 veces por semana.

Radiación a la Pared Torácica (incluyendo reconstrucción mamaria):

El objetivo incluye a la pared torácica ipsilateral, cicatriz de la mastectomía y sitios de drenaje cuando sea posible. Dependiendo si el paciente ha sido sometido a reconstrucción o no, muchas técnicas que usan fotones y/o electrones son apropiadas. Se recomienda realizar el planeamiento del tratamiento con tomografía para identificar los volúmenes pulmonar y cardiaco para minimizar la exposición de estos órganos. Debería darse una consideración especial en el uso de dosis en bolo cuando se usen fotones, para asegurarse que la dosis a la piel sea adecuada.

Radiación a los Ganglios Regionales:

La delimitación del objetivo se realiza mejor con el planeamiento mediado por tomografía. Para las cadenas linfáticas axilares y paraclaviculares, la prescripción de la dosis en profundidad varía basados en las medidas del paciente. Para la identificación de los ganglios de la cadena mamaria interna, se puede usar la localización de la arteria y vena mamaria interna para orientar las localizaciones linfáticas, las cuales usualmente no son visibles en imágenes.

La dosis es 50 Gy, dado en fracciones de 1.8 - 2.0 Gy (\pm boost a la cicatriz de 2 Gy por fracción hasta una dosis total de aproximadamente 60 Gy); todas los esquemas se administran 5 veces por semana.

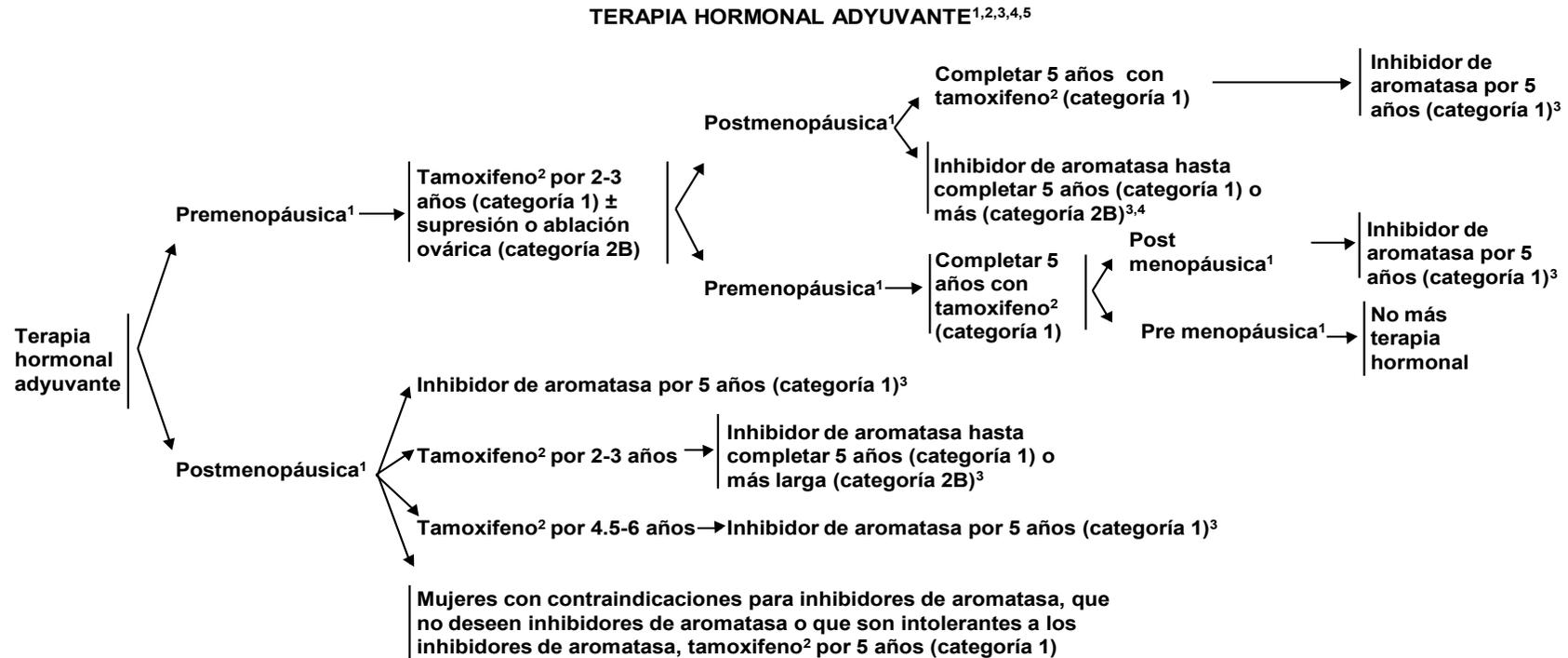
Si la cadena mamaria interna es clínica o patológicamente positiva, la radioterapia debería darse a la cadena mamaria interna, de otra manera el tratamiento a la cadena mamaria interna queda a discreción del radioterapeuta. El planeamiento guiado por tomografía debería usarse en todos los casos donde la radioterapia es administrada a la cadena mamaria interna.

Radiación parcial a la mama (RPM)

La RPM debería realizarse solamente en el marco de un estudio prospectivo. La RPM puede darse con braquiterapia o radioterapia externa con irradiación conformacional 3-D o radioterapia con intensidad modulada. Si no es posible realizarla en un ensayo clínico, la RPM deberá reservarse para pacientes con un bajo riesgo de recurrencia. El objetivo incluye el lecho tumoral con 1 cm de margen. Un margen de 1-1.5cm debería usarse con la radiación con fotones, para contar con la respiración. Se prescribe 34 Gy en 10 fracciones dos veces al día con braquiterapia ó 38.5 Gy en 10 fracciones dadas dos veces al día con radiación con fotones de los bordes del objetivo. La radiación intraoperatoria con fotones o electrones con una fracción simple (radioterapia intraoperatoria dirigida) puede ser usado en instituciones con pericia y experiencia en esta modalidad.

Quimioterapia neoadyuvante:

Las indicaciones para la radioterapia y campos de tratamiento deberían basarse en las características del tumor antes del tratamiento en pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante.



¹ [Vea Definición de Menopausia \(BINV-K\).](#)

² Algunos inhibidores de la recaptación de serotonina disminuyen la formación de endoxifeno, un metabolito activo del tamoxifeno. Sin embargo, el citalopram y venlafaxina parecen tener un mínimo impacto en el metabolismo del tamoxifeno. El impacto clínico de estas observaciones aún no es conocido. En este momento, basado en datos recientes el Panel no recomienda la evaluación del CYP 2D6.

³ El panel cree que los 3 inhibidores selectivos de la aromatasa (anastrozole, letrozole y exemestano) tienen eficacia y perfiles de toxicidad similares. La duración óptima de los inhibidores de aromatasa en la terapia adyuvante no está clara.

⁴ Este subgrupo de pacientes en particular no estuvo incluido en los estudios con inhibidores de aromatasa dados secuencialmente con tamoxifeno adyuvante. Algunas mujeres que aparentemente llegan a ser postmenopáusicas en la terapia con tamoxifeno han reanudado la función ovárica con la discontinuación del tamoxifeno e iniciación de un inhibidor de aromatasa. Por lo tanto, se sugiere el monitoreo seriado de los niveles de estradiol y FSH plasmáticos en estos casos. Si la función ovárica se reanuda, el inhibidor de aromatasa debería ser discontinuado y el tamoxifeno reanudado. [Vea Definición de Menopausia \(BINV-K\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE^{1,2,3,4,5}

REGIMENES QUE NO CONTIENEN TRASTUZUMAB (todos categoría 1)

Regímenes Adyuvantes Preferidos:

- TAC (docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida)
- AC dosis densa (doxorubicina/ciclofosfamida) seguido de paclitaxel cada 2 semanas
- AC (doxorubicina/ciclofosfamida) seguido por paclitaxel semanal
- TC (docetaxel y ciclofosfamida)
- AC (doxorubicina/ciclofosfamida)

Otros Regímenes Adyuvantes:

- FAC/CAF (fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida)
- FEC/CEF (ciclofosfamida/epirubicina/fluorouracilo)
- CMF (ciclofosfamida/metotrexate/fluorouracilo)
- AC seguido de docetaxel cada 3 semanas
- EC (epirubicina/ciclofosfamida)
- A seguido por T seguido por C (doxorubicina seguido por paclitaxel seguido por ciclofosfamida) régimen de cada 2 semanas con soporte con filgrastim
- FEC seguido por T (fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida seguido por docetaxel)
- FEC (fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida) seguido por paclitaxel semanal

REGÍMENES QUE CONTIENEN TRASTUZUMAB (todos categoría 1)

Regímenes Adyuvantes Preferidos:

- AC seguido por T + trastuzumab concurrente (doxorubicina/ciclofosfamida seguida por paclitaxel más trastuzumab, varios esquemas)
- TCH (docetaxel, carboplatino, trastuzumab)

Otros Regímenes Adyuvantes:

- Docetaxel + trastuzumab seguido por FEC
- (fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida)
- Quimioterapia seguida por trastuzumab secuencial
- AC seguido por docetaxel + trastuzumab

Neoadyuvante:

- T + trastuzumab seguido por CEF + trastuzumab (paclitaxel más trastuzumab seguido por ciclofosfamida/epirubicina/fluorouracilo más trastuzumab)

La selección, dosificación y administración de los agentes anti-neoplásicos y el manejo de las toxicidades asociadas es complejo. Las modificaciones de las dosis del medicamento, programación e inicio de la terapia de soporte son frecuentemente necesarias debido a las toxicidades esperadas, variabilidad en cada paciente, tratamientos previos y comorbilidades. El transporte adecuado de los agentes anti-neoplásicos requiere de un equipo experimentado en el uso de los mismos y el manejo de las toxicidades asociadas en los pacientes con cáncer.

¹ La evidencia retrospectiva sugiere que los regímenes de quimioterapia basados en antraciclínicos pueden ser superiores a los que no están basados en ellos en pacientes con tumores HER2 positivos.

² En pacientes con cáncer de mama con compromiso ganglionar axilar HER2 positivo, el trastuzumab deberá ser incorporado en la terapia adyuvante. (categoría 1) Trastuzumab debería también ser considerado en tumores mayores o iguales a 1 cm sin compromiso ganglionar HER2 positivos. (categoría 1) Trastuzumab puede darse al inicio, ya sea de manera concurrente con el paclitaxel como parte del esquema AC seguido del paclitaxel, o alternativamente luego de completar la quimioterapia. Trastuzumab no deberá ser administrado de manera concurrente con antraciclínicos debido a la toxicidad cardíaca, excepto como parte de trastuzumab neoadyuvante con paclitaxel seguido por el régimen CEF. El trastuzumab deberá ser dado por un año, (con la excepción de docetaxel + trastuzumab seguido por el régimen FEC en el cual trastuzumab es dado por 9 semanas), con monitoreo cardíaco, ya sea con la programación semanal o de cada tres semanas.

³ El CMF y la radioterapia pueden darse de manera concurrentemente, o el CMF puede darse primero. Todos los otros esquemas de quimioterapia deberían darse antes de la radioterapia.

⁴ La quimioterapia y el tamoxifeno usados como terapia adyuvante deberían ser dados secuencialmente con el tamoxifeno posterior a la quimioterapia.

⁵ Los ensayos clínicos randomizados demuestran que la adición de un taxano a la quimioterapia basada en antraciclínicos provee un mejor resultado.

**REGÍMENES ADYUVANTES CON AGENTES MÚLTIPLES
PREFERIDOS QUE NO CONTIENEN TRASTUZUMAB**

Quimioterapia TAC¹

- Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- Doxorubicina 50 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 500 mg/m² IV día 1

Cada 21 días por 6 ciclos.

(Todos los ciclos con administración de filgrastim).

AC a dosis densa seguida por paclitaxel²

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Cada 14 días por 4 ciclos.

Seguido por

- Infusión de Paclitaxel 175 mg/m² por 3h IV día 1

Cada 14 días por 4 ciclos.

(Todos los ciclos con administración de filgrastim).

AC seguido por paclitaxel^{3,4,5}

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Cada 21 días por 4 ciclos.

Seguido por

- Infusión de Paclitaxel 80mg/m² por 1h IV semanalmente por 12 semanas.

Quimioterapia TC⁶

- Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Cada 21 días por 4 ciclos.

Quimioterapia con AC⁷

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Cada 21 días por 4 ciclos.

OTROS REGÍMENES ADYUVANTES

Quimioterapia FAC^{8,9}

- 5-fluorouracilo 500 mg/m² IV días 1 & 8 ó días 1 & 4
- Doxorubicina 50 mg/m² IV día 1 (o por infusión por 72h continuas)
- Ciclofosfamida 500 mg/m² IV día 1

Cada 21 días por 6 ciclos.

Quimioterapia CAF¹⁰

- Ciclofosfamida 100 mg/m² IV día 1
- Doxorubicina 30 mg/m² IV día 1 & 8
- 5-fluorouracilo 500 mg/m² IV días 1 & 8

Cada 28 días por 6 ciclos.

Quimioterapia CEF¹¹

- Ciclofosfamida 75 mg/m² PO días 1-14
- Epirubicina 60 mg/m² IV días 1 & 8
- 5-fluorouracilo 500 mg/m² IV días 1 & 8

Con administración de cotrimoxazol.

Cada 28 días por 6 ciclos.

Quimioterapia CMF¹²

- Ciclofosfamida 100 mg/m² PO días 1-14
- Metotrexate 40 mg/m² IV días 1 & 8
- 5-fluorouracilo 600 mg/m² IV días 1 & 8

Cada 28 días por 6 ciclos.

AC seguido por docetaxel⁵

- Doxorubicina 60 mg/m² en el día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Cada 21 días por 4 ciclos.

Seguido por

- Docetaxel 100 mg/m² IV en el día 1

Cada 21 días por 4 ciclos

Quimioterapia EC¹³

- Epirubicina 100 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 830 mg/m² IV día 1

Cada 21 días por 8 ciclos.

Quimioterapia A-T-C a dosis densa¹⁴

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1

Cada 14 días por 4 ciclos.

Seguido por

- Paclitaxel 175 mg/m² por 3h IV día 1

Cada 14 días por 4 ciclos.

Seguido por

- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Cada 14 días por 4 ciclos.

(Todos los ciclos con administración de filgrastim).

FEC seguido por docetaxel¹⁵

- 5-fluorouracilo 500mg/m² IV día 1
- Epirubicina 100 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 500 mg/m² Día 1

Cada 21 días por 3 ciclos.

Seguido por

- Docetaxel 100 mg/m² día 1

Cada 21 días por 3 ciclos.

FEC seguido por paclitaxel semanal¹⁶

- 5-fluorouracilo 600 mg/m² IV día 1
- Epirubicina 90 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Cada 21 días por 4 ciclos

Seguido por:

- 3 semanas sin tratamiento

Seguido por:

- Paclitaxel 100 mg/m² IV

Cada semana por 8 ciclos

AGENTES MÚLTIPLES QUE CONTIENEN TRASTUZUMAB

REGÍMENES ADYUVANTES PREFERIDOS

AC seguido por T con trastuzumab¹⁷

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1

- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Cada 21 días por 4 ciclos.

Seguido por

- Paclitaxel 80 mg/m² por 1h IV semanalmente por 12 semanas

Con

- Trastuzumab 4 mg/kg IV con la primera dosis de paclitaxel

Seguido por

- Trastuzumab 2 mg/kg IV semanalmente hasta completar 1 año de tratamiento. Como una alternativa, trastuzumab 6 mg/kg IV cada 3 semanas puede ser usado al término del tratamiento con paclitaxel y dado hasta completar 1 año del tratamiento con trastuzumab.

Monitoreo cardíaco basal y a los 3, 6 y 9 meses.

AC a dosis densa seguido por paclitaxel²

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1

- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Cada 14 días por 4 ciclos.

Seguido por

- Infusión de paclitaxel de 175 mg/m² por 3h IV día 1

Cada 14 días por 4 ciclos.

(Todos los ciclos con administración de filgrastim).

Con

- Trastuzumab 4 mg/kg IV con la primera dosis de paclitaxel

Seguido por

- Trastuzumab 2 mg/kg IV semanalmente hasta completar 1 año de tratamiento. Como una alternativa, trastuzumab 6 mg/kg IV cada 3 semanas puede ser usado al término del tratamiento con paclitaxel y dado hasta completar 1 año del tratamiento con trastuzumab.

Monitoreo cardíaco basal y a los 3, 6 y 9 meses.

AC seguido por T con trastuzumab¹⁷

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1

- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Cada 21 días por 4 ciclos

Seguido por

- Paclitaxel 175 mg/m² por 3h IV día 1

Cada 21 días por 4 ciclos

Con

- Trastuzumab 4 mg/kg IV con la primera dosis de paclitaxel

Seguido por

- Trastuzumab 2 mg/kg semanalmente hasta completar 1 año de tratamiento. Como una alternativa, trastuzumab 6 mg/kg IV cada 3 semanas puede ser usado al término del tratamiento con paclitaxel, y dado hasta completar 1 año del tratamiento con trastuzumab.

Monitoreo cardíaco basal y a los 3, 6 y 9 meses.

Quimioterapia con TCH¹⁸

- Docetaxel 75 mg/m² IV día 1

Seguido por

- Carboplatino AUC 6 IV día 1

Cada 21 días por 6 ciclos

Con

- Trastuzumab 4 mg/kg semana 1

Seguido por

- Trastuzumab 2 mg/kg por 17 semanas

Seguido por

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 3 semanas hasta completar 1 año de terapia con trastuzumab.

Monitoreo cardíaco basal y a los 3, 6 y 9 meses.

La selección, dosificación y administración de los agentes anti-neoplásicos, y el manejo de las toxicidades asociadas son complejas. Las modificaciones de las dosis del medicamento, programación e inicio de la terapia de soporte es frecuentemente necesario debido a las toxicidades esperadas, variabilidad en cada paciente, tratamientos previos y comorbilidades. El trasporte adecuado de los agentes anti-neoplásicos requiere de un equipo experimentado en el uso de los mismos y el manejo de las toxicidades asociadas en los pacientes con cáncer.

OTROS REGÍMENES ADYUVANTES

Docetaxel + trastuzumab seguido por quimioterapia con FEC¹⁹
 ● Docetaxel 100 mg/m² por 1h IV día 1
 Cada 21 días por 3 ciclos
 Con
 ● Trastuzumab 4 mg/kg IV con la primera dosis de docetaxel día 1
 Seguido por
 ● Trastuzumab 2 mg/kg IV semanalmente hasta completar 9 semanas con trastuzumab.
 Seguido por
 ● 5-fluorouracilo 600 mg/m² IV día 1
 ● Epirubicina 60 mg/m² día 1
 Cada 21 días por 3 ciclos
 Monitoreo cardíaco basal, después del último ciclo FEC y a los 12 y 36 meses después de la quimioterapia.

Quimioterapia seguida por trastuzumab²⁰
 ● Régimen de quimioterapia adyuvante aprobado, por al menos 4 ciclos
 Seguido por
 ● Trastuzumab 8 mg/kg IV primera dosis
 Seguido por
 ● Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días por 1 año
 Monitoreo cardíaco basal y a los 3, 6 y 9 meses.

AC seguido por docetaxel con trastuzumab¹⁹
 ● Doxorrubicina 60 mg/m² IV día 1
 ● Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
 Cada 21 días por 4 ciclos
 Seguido por
 ● Docetaxel 100 mg/m²
 Cada 21 días por 4 ciclos
 Con
 ● Trastuzumab 4 mg/kg IV en la primera semana
 Seguido por
 ● Trastuzumab 2 mg/kg IV semanalmente por 11 semanas
 Seguido por
 ● Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año de terapia con trastuzumab
 Monitoreo cardíaco basal y a los 3, 6 y 9 meses.

**COMBINACIONES QUE CONTIENEN TRASTUZUMAB
REGÍMENES NEOADYUVANTES**

T neoadyuvante seguido por FEC con trastuzumab²¹
 ● Trastuzumab 4 mg/kg IV por una dosis, empezada justo antes de la primera dosis con paclitaxel
 Seguido por
 ● Trastuzumab 2 mg/kg IV semanalmente por 23 semanas
 ● Infusión de Paclitaxel 225 mg/m² por 24 h cada 21 días por 4 ciclos (alternativamente paclitaxel puede ser administrado como infusión de paclitaxel 80 mg/m² por 1h semanalmente por 12 semanas)
 Seguido por
 ● 5-fluorouracilo 500 mg/m² los días 1 y 4
 ● Epirubicina 75 mg/m² IV al día 1
 ● Ciclofosfamida 500 mg/m² al día 1
 Cada 21 días por 4 ciclos.

La selección, dosificación y administración de los agentes anti-neoplásicos y el manejo de las toxicidades asociadas son complejas. Las modificaciones de las dosis del medicamento, programación e inicio de la terapia de soporte es frecuentemente necesario debido a las toxicidades esperadas, variabilidad en cada paciente, tratamientos previos y comorbilidades. El trasporte adecuado de los agentes anti-neoplásicos requiere de un equipo experimentado en el uso de los mismos y el manejo de las toxicidades asociadas en los pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

1. Martin, Pienkowski T, Mackey J, et al: Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J. Med* 352: 22, 2005.
2. Dang C, Fomier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1216-1222.
3. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 21:976-983, 2003.
4. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al: Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP 13-28. *J. Clin Oncol.*:23:3686-96, 2005.
5. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 258:1663-1671, 2008.
6. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant Trial 9735: DOcetaxw/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well tolerated in women 65 or older. *San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract 12, 2007.*
7. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with six months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from NSABP B-15. *Journal of Clin Oncol* 8:1483-1496, 1990.
8. Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 12; 123-128, 1989
9. Assikis V, Buzdar A, Yang Y, et al: A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 97:2716-23, 2003.
10. Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al: A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 41:1649-57, 1978
11. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol* 16:2651-8, 1998.
12. Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al: Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? *The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ann Oncol* 9:489-93, 1998.
13. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al: Phase III Trial Comparing Two Dose Levels of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19:3103-3110, 2001.
14. Roche H, fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 001 trial. *J Clin Oncol.* 24:5664-5671, 2006.
15. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, 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* 21:1431-1439, 2003.
16. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:805-814.
17. Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005
18. Robert NJ, Eiermann W, Pienkowski T, et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC followed by T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life at 36 mo. *J Clin Oncol.* 25:18S (June 20 suppl). Abstract 19647, 2007.
19. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354:809-20, 2006.
20. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659-72, 2005.
21. Buzdar A, Ibrahim N, Francis D, 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* 23: 3676-3685, 2005.

DEFINICIÓN DE MENOPAUSIA

Los estudios clínicos en cáncer de mama usaron una variedad de definiciones de menopausia. La menopausia es generalmente el cese permanente de la menstruación y cuando el término es utilizado en cáncer de mama incluye una disminución profunda y permanente de la síntesis estrogénica del ovario. Criterios razonables para la definición de menopausia incluyen cualquiera de los siguientes:

- Ooforectomía bilateral previa
- Edad \geq 60 años
- Edad < 60 años y amenorrea por 12 ó más meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica y FSH y estradiol en rango postmenopáusico
- Si está tomando tamoxifeno o toremifeno, y la edad es < 60 años, y los niveles de FSH y estradiol plasmáticos deben estar en rangos postmenopáusicos.

No es posible asignar el estatus menopáusico a las mujeres que reciben un agonista o antagonista de LH-RH. En mujeres premenopáusicas al comienzo de la quimioterapia adyuvante, la amenorrea no es un indicador confiable del estatus menopáusico ya que la función ovárica puede seguir intacta o reanudarse a pesar de la anovulación/amenorrea después de la quimioterapia. Para estas mujeres con amenorrea inducida por la terapia, la ooforectomía o medición serial del FSH y/o estradiol son necesarios para asegurar el estatus postmenopáusico, si el uso de inhibidores de aromatasa es considerado como un componente de la terapia hormonal.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

TERAPIA HORMONAL SUBSECUENTE PARA LA ENFERMEDAD SISTÉMICA

(Para Terapia Hormonal de Primera Línea vea BINV-16)

Pacientes premenopáusicas con enfermedad con RE positivos deberían tener una supresión/ablación ovárica y seguir con la guía para pacientes postmenopáusicas

PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS

- Inhibidor de aromatasa no esteroideo (anastrozol, letrozol)
- Inactivador esteroideo de aromatasa (exemestane)
- Fulvestrant
- Tamoxifeno o Toremifeno
- Acetato de megestrol
- Fluoximesterona
- Etilnil estradiol

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PREFERIDOS PARA EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO O RECURRENTE¹

AGENTES ÚNICOS PREFERIDOS

Antraciclínicos

- Doxorubicina
- Epirubicina
- Doxorubicina liposomal pegilada

Taxanos

- Paclitaxel
- Docetaxel
- Paclitaxel unido a albúmina

Anti-metabolitos

- Capecitabina
- Gemcitabina

Otros inhibidores de microtúbulos

- Vinorelbina

OTROS AGENTES ÚNICOS

- Ciclofosfamida
- Mitoxantrona
- Cisplatino
- Etoposido (po) (categoría 2B)
- Vinblastina
- Fluorouracilo CI
- Ixabepilona

AGENTES PREFERIDOS CON BEVACIZUMAB

- Paclitaxel²

COMBINACIONES PREFERIDAS DE QUIMIOTERAPIA

- CAF/FAC (ciclofosfamida/doxorubicina/fluorouracilo)
- FEC (fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida)
- AC (doxorubicina/ciclofosfamida)
- EC (epirubicina/ciclofosfamida)
- AT (doxorubicina/docetaxel; doxorubicina/paclitaxel)
- CMF (ciclofosfamida/metotrexate/fluorouracilo)
- Docetaxel/capecitabina
- GT (gemcitabina/paclitaxel)

OTRAS COMBINACIONES

- Ixabepilona + capecitabina (categoría 2B)

AGENTES PREFERIDOS EN PRIMERA LÍNEA PARA ENFERMEDAD HER2 POSITIVA

Trastuzumab con:

- Paclitaxel ± carboplatino
- Docetaxel
- Vinorelbina
- Capecitabina

AGENTES PREFERIDOS PARA ENFERMEDAD HER2 POSITIVA EXPUESTOS A TRASTUZUMAB

- Lapatinib + capecitabina
- Trastuzumab + otros agentes de primera línea
- Trastuzumab + capecitabina
- Trastuzumab + lapatinib (sin terapia citotóxica)

¹ No hay evidencia de que los regímenes de combinación sean superiores a los agentes únicos secuenciales.

² Solo un estudio clínico randomizado documenta un mayor tiempo a la progresión con la combinación de bevacizumab más paclitaxel comparado con solo paclitaxel en la quimioterapia de primera línea de la enfermedad metastásica.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PREFERIDOS PARA CÁNCER DE MAMA METASTÁSICA O RECURRENTE

COMBINACIONES PREFERIDAS DE QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia CAF¹

- Ciclofosfamida 100 mg/m² PO días 1-14
 - Doxorubicina 30 mg/m² IV días 1 & 8
 - 5-fluorouracilo 500 mg/m² IV días 1 & 8
- Cada 28 días.

Quimioterapia FAC²

- 5-fluorouracilo 500 mg/m² IV días 1 & 8 o días 1 & 4
 - Doxorubicina 50 mg/m² IV día 1
 - Ciclofosfamida 500 mg/m² IV día 1
- Cada 21 días.

Quimioterapia FEC³

- Ciclofosfamida 400 mg/m² IV días 1 & 8
 - Epirubicina 50 mg/m² días 1 & 8
 - 5-fluorouracilo 500 mg/m² IV días 1 & 8
- Cada 28 días.

Quimioterapia AC⁴

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
- Cada 21 días.

Quimioterapia EC⁵

- Epirubicina 75 mg/m² IV día 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
- Cada 21 días

Quimioterapia AT⁶

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - Paclitaxel 125-200 mg/m² IV día 1
- Cada 21 días

Quimioterapia AT⁷

- Doxorubicina 50 mg/m² IV día 1
 - Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- Cada 21 días

Quimioterapia CMF⁸

- Ciclofosfamida 100 mg/m² PO días 1-14
 - Metotrexate 40 mg/m² IV días 1 & 8
 - 5-fluorouracilo 600 mg/m² IV días 1 & 8
- Cada 28 días

Quimioterapia docetaxel/capecitabina⁹

- Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
 - Capecitabina 950 mg/m² PO dos veces diarias días 1-14
- Cada 21 días.

Quimioterapia GT¹⁰

- Paclitaxel 175 mg/m² IV día 1
 - Gemcitabina 1250 mg/m² IV días 1 & 8 (siguiendo el paclitaxel en el día 1)
- Cada 21 días.

OTRAS COMBINACIONES

- Ixabepilona/capecitabina (categoría 2B)
 - Ixabepilona 40 mg/m² IV día 1
 - Capecitabina 2000 mg/m² PO días 1-14
- Cada 21 días.

La selección, dosificación y administración de los agentes anti-neoplásicos y el manejo de las toxicidades asociadas son complejas. Las modificaciones de las dosis del medicamento, programación e inicio de la terapia de soporte es frecuentemente necesario debido a las toxicidades esperadas, variabilidad en cada paciente, tratamientos previos y comorbilidades. El transporte adecuado de los agentes anti-neoplásicos requiere de un equipo experimentado en el uso de los mismos y el manejo de las toxicidades asociadas en los pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PREFERIDOS PARA CÁNCER DE MAMA METASTÁSICA O RECURRENTE

AGENTES ÚNICOS PREFERIDOS

Antraciclínicos:

- Doxorubicina 60-75 mg/m² IV día 1¹¹

Cada 21 días

O

- Doxorubicina 20 mg/m² IV semanalmente¹²

- Epirubicina 60-90 mg/m² IV día 1¹³

Cada 21 días.

- Doxorubicina liposomal pegilada 50mg/m² IV día 1¹⁴

Cada 28 días.

Taxanos:

- Paclitaxel 175 mg/m² IV día 1¹⁵

Cada 21 días.

O

- Paclitaxel 80 mg/m² IV semanalmente¹⁶

- Docetaxel 60-100 mg/m² IV día 1^{17,18}

Cada 21 días

O

- Docetaxel 40 mg/m² IV semanalmente por 6 semanas seguidas por un descanso de 2 semanas, luego se repite¹⁹

- Paclitaxel unido a albúmina 100 mg/m² o 150 mg/m² días 1, 8 y 15 IV^{20,21}

Cada 28 días.

- Paclitaxel unido a albúmina 260 mg/m² IV²⁰

Cada 21 días.

Anti-metabolitos:

- Capecitabina 1000-1250 mg/m² PO dos veces al día, los días 1-14²²

Cada 21 días.

- Gemcitabina 800-1200 mg/m² IV días 1, 8 & 15²³

Cada 28 días

Otros inhibidores de microtúbulos:

- Vinorelbine 25 mg/m² IV semanalmente 24

OTROS AGENTES ÚNICOS

- Ciclofosfamida

- Mitoxantrona

- Cisplatino

- Etopósido (PO (categoría 2B)

- Vinblastina

- Fluorouracilo CI

- Ixabepilona

AGENTES PREFERIDOS CON BEVACIZUMAB

Paclitaxel más bevacizumab²⁵

- Paclitaxel 90 mg/m² por 1h los días 1, 8 & 15

- Bevacizumab 10 mg/kg IV los días 1 & 15

Cada 28 días.

La selección, dosificación y administración de los agentes anti-neoplásicos y el manejo de las toxicidades asociadas es complejo. Las modificaciones de las dosis del medicamento, programación e inicio de la terapia de soporte es frecuentemente necesario debido a las toxicidades esperadas, variabilidad en cada paciente, tratamientos previos y comorbilidades. El transporte adecuado de los agentes anti-neoplásicos requiere de un equipo experimentado en el uso de los mismos y el manejo de las toxicidades asociadas en los pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PREFERIDOS PARA EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO O RECURRENTE

AGENTES DE PRIMERA LÍNEA CON TRASTUZUMAB PREFERIDOS PARA LA ENFERMEDAD HER2 POSITIVA

COMBINACIONES

Quimioterapia PCH²⁶

- Carboplatino 6 AUC IV día 1
 - Paclitaxel 175 mg/m² IV día 1
- Cada 21 días.

Quimioterapia TCH semanal²⁷

- Paclitaxel 80 mg/m² IV los días 1, 8 & 15
 - Carboplatino 2 AUC IV los días 1, 8 & 15
- Cada 28 días.

AGENTES ÚNICOS

- Paclitaxel 175 mg/m² IV día 1²⁸
- Cada 21 días.

O

- Paclitaxel 80-90 mg/m² IV semanalmente²⁹

- Docetaxel 80 a 100 mg/m² IV día 1³⁰
- Cada 21 días

O

- Infusión de docetaxel 35 mg/m² IV semanalmente³¹

- Vinorelbina 25 mg/m² IV semanalmente³²

- Capecitabina 1000-1250 mg/m² PO dos veces al día, los días 1-14³³
- Cada 21 días

COMPONENTE TRASTUZUMAB

Trastuzumab 4 mg/kg IV día 1
Seguido por
2mg/kg IV semanalmente^{28,37}
O
Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1
Seguido por
6 mg/kg IV cada 3 semanas³⁸

AGENTES PREFERIDOS PARA LA ENFERMEDAD HER2 POSITIVA EXPUESTA PREVIAMENTE A TRASTUZUMAB

Capecitabina más lapatinib³⁴

- Capecitabina 1000 mg/m² PO dos veces al día, los días 1-14
 - Lapatinib 1250 mg PO diarias los días 1-21
- Cada 21 días

Trastuzumab + otro agente de primera línea

Trastuzumab + capecitabina³⁵

Trastuzumab + lapatinib³⁶

- Lapatinib 1000 mg PO diario

COMPONENTE TRASTUZUMAB

Trastuzumab 4 mg/kg IV día 1
Seguido por
2 mg/kg IV semanalmente^{28,37}
O
Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1
Seguido por
6 mg/kg IV cada 3 semanas^l

La selección, dosificación y administración de los agentes anti-neoplásicos y el manejo de las toxicidades asociadas es complejo. Las modificaciones de las dosis del medicamento, programación e inicio de la terapia de soporte es frecuentemente necesario debido a las toxicidades esperadas, variabilidad en cada paciente, tratamientos previos y comorbilidades. El transporte adecuado de los agentes anti-neoplásicos requiere de un equipo experimentado en el uso de los mismos y el manejo de las toxicidades asociadas en los pacientes con cáncer.

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PREFERIDOS PARA CÁNCER DE MAMA RECURRENTE O METASTÁSICO

1. Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al: A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 41:1649-57, 1978.
2. Hortobagyi GN, Gutterman JU, Blumenschein GR, et al: Combination chemioimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG. *Cancer* 43:1225-33, 1979.
3. Ackland SP, Anton A, Breitbart GP, et al: Dose-Intensive Epirubicin-Based Chemotherapy Is Superior to an Intensive Intravenous Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Regimen in Metastatic Breast Cancer: A Randomized Multinational Study. *J Clin Oncol* 19:943-953, 2001.
4. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with six months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from NSABP B-15. *Journal of Clinical Oncology* 8:1483-1496, 1990.
5. Langley RE, Carmichel J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. *J Clin Oncol*. 23:8322-8330,2005.
6. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol*. 13:2688-2699,1995
7. Nabholz J-M, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol*. 21:968-975,2003.
8. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294:405-10, 1976.
9. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J Clin Oncol* 20:2812-2823, 2002.
10. Albain K.S., Nag S., et al: Global Phase III Study of Gemcitabine Plus Paclitaxel (GT) vs. Paclitaxel (T) as Frontline Therapy for Metastatic Breast Cancer (MBC); First Report of Overall Survival. *J Clin Oncol* 22 No 14S: 510, 2004.
11. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:2341-2454.
12. Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, et al: Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 22:1431-4, 1986.
13. Bastholt L, Dalmak M, Gjedde SB, et al: Dose-Response Relationship of Epirubicin in the Treatment of Postmenopausal Patients with Metastatic Breast Cancer: A Randomized Study of Epirubicin at Four Different Dose Levels Performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 14: 1146-1155, 1996.
14. O'Brien M. E., Wigler N., Inbar M, et al: Reduced Cardiotoxicity and Comparable Efficacy in a Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin HC1 (CAELYX/Doxil) vs. Conventional Doxorubicin for First-Line Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Ann Oncol* 15(3): 440-9, 2004.
15. Seidman A, Tiersten A, Hudis C, et al: Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2575-2581, 1995.
16. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al: Multicenter Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19:4216-4223, 2001.
17. Burris HAR: Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol*. 26:1-6, 1999.
18. Valero V: Docetaxel as single-agent therapy in metastatic breast cancer: clinical efficacy. *Semin Oncol*. 24(Suppl 13):S11-18, 1997.
19. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al: Docetaxel Administered on a Weekly Basis for Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 18:1212-1219, 2000.

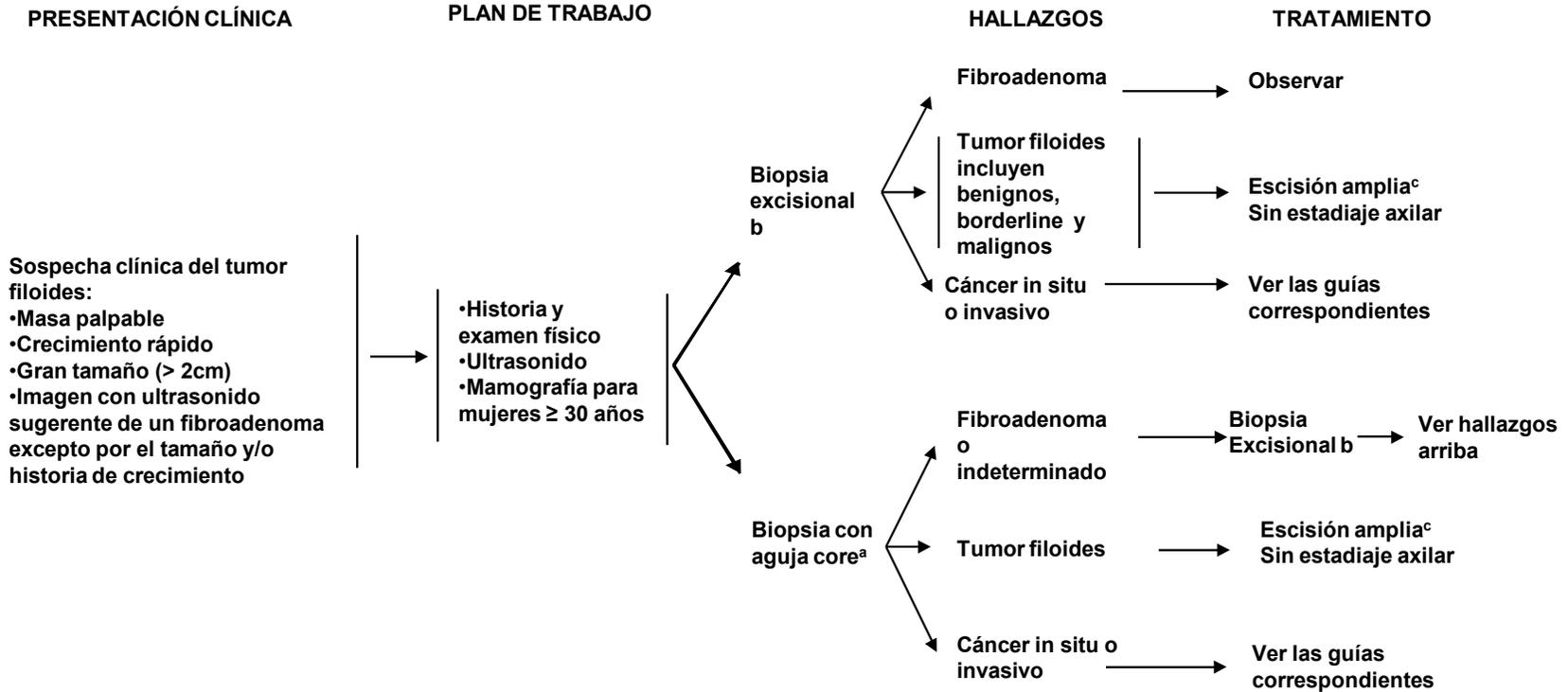
La selección, dosificación, y administración de los agentes anti-cáncer y el manejo de toxicidades asociadas son complejos. Las modificaciones de la dosis y programación del fármaco y la iniciación de las intervenciones de las medidas de cuidado usualmente son necesarias por las toxicidades esperadas y por la variabilidad individual, tratamiento previo, y comorbilidad del paciente. La entrega óptima de los agentes anti-cáncer por lo tanto requiere un equipo de entrega del cuidado de la salud experimentado en el uso de agentes anti-cáncer y el manejo de las toxicidades asociadas en los pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PREFERIDOS PARA CÁNCER DE MAMA RECURRENTE O METASTÁSICO

20. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, 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* 23:7794-7803, 2005.
21. Gradishar W, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Randomized comparison of weekly or every-3-week nab-paclitaxel compared to q3w docetaxel as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. 25(June 20 suppl):Abstract 1032, 2007.
22. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol*. 2005;23:2155-61. Epub 2005 Feb 14.
23. Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 15(Suppl 3):11-14, 2001.
24. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al: Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 92:2267-72, 2001.
25. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2666-2676.
26. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2786-279.
27. Perez E. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. *The Oncologist* 9:518-527, 2004.
28. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-92, 2001.
29. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008;26:1642-1649.
30. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23:4265-4274.
31. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al: Phase II Study of Weekly Docetaxel and Trastuzumab for Patients With HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 20:1800-1808, 2002.
32. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*. 2007;110:965-972.
33. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 25:3853-3858, 2007
34. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM* 355:2733-43, 2006.
35. Von Minckwitz G, Zielinski C, et al. Capecitabine vs capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol*. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
36. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 26 (May 20 suppl): Abstract 1015, 2008.
37. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al: Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *J Clin Oncol* 17:2639-48, 1999.
38. Leyland-Jones, Gelmon, Ayoub JB, et al: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Administered Every Three Weeks in Combination with Paclitaxel. *J Clin Oncol* 21: 3965-3971, 2003.

La selección, dosificación, y administración de los agentes anti-cáncer y el manejo de toxicidades asociadas son complejos. Las modificaciones de la dosis y programación del fármaco y la iniciación de las intervenciones de las medidas de cuidado usualmente son necesarias por las toxicidades esperadas y por la variabilidad individual, tratamiento previo, y comorbilidad del paciente. La entrega óptima de los agentes anti-cáncer por lo tanto requiere un equipo de entrega del cuidado de la salud experimentado en el uso de agentes anti-cáncer y el manejo de las toxicidades asociadas en los pacientes con cáncer.



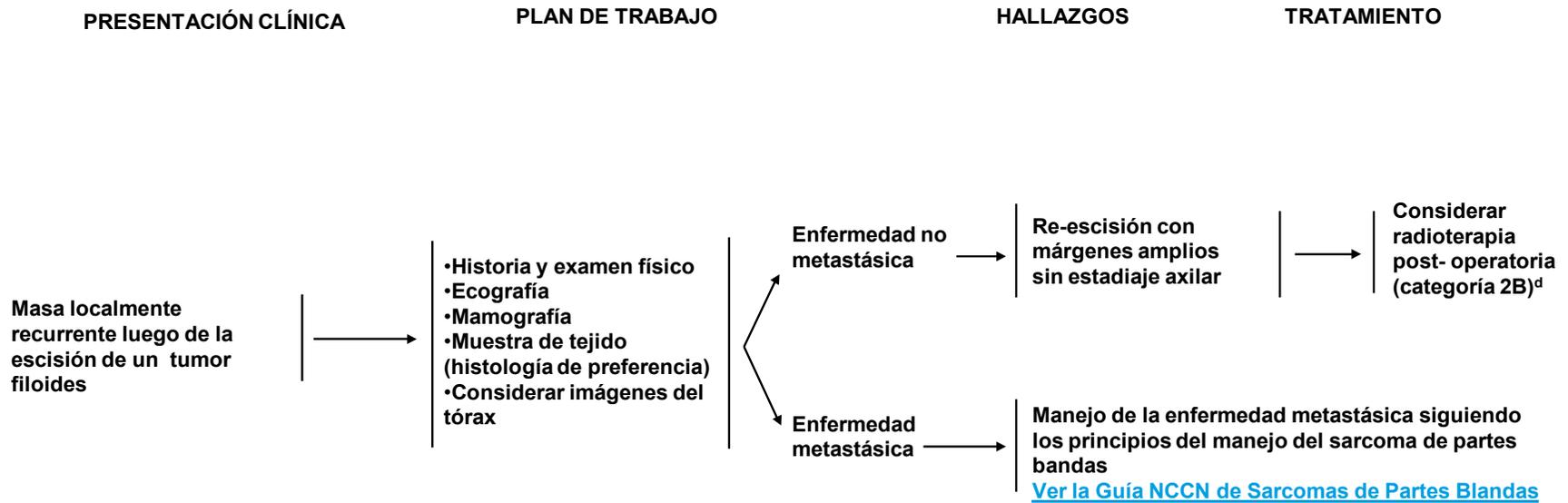
a La BAAF y la biopsia del core podrían no distinguir un fibroadenoma de un tumor filoides en muchos casos.

b La biopsia excisional incluye la remoción completa de la masa, pero sin intentar obtener márgenes quirúrgicos.

c La escisión amplia significa la escisión con la intención de obtener márgenes quirúrgicos ≥ 1cm. Los márgenes quirúrgicos estrechos están asociados con un riesgo incrementado de recurrencia local, pero no es una indicación absoluta de mastectomía cuando la mastectomía parcial no puede alcanzar un margen en profundidad ≥ 1cm.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

RECURRENCIA DEL TUMOR FILOIDES



^dNo hay datos randomizados prospectivos que apoyen el uso de radioterapia en tumores filoides. Sin embargo, en el caso donde una recurrencia más podría ocasionar una morbilidad significativa, por ejemplo, recurrencia en pared torácica luego de una mastectomía de rescate, la radioterapia puede ser considerada, siguiendo los mismos principios que son aplicados a los sarcomas de partes blandas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

PLAN DE TRABAJO

Sospecha clínica de enfermedad de Paget^a

Examen clínico de la mama
Mamografía bilateral diagnóstica,
Ecografía cuando sea necesaria

Evaluación o imagen positiva a una lesión en la mama

Evaluación o imagen negativa a una lesión en la mama

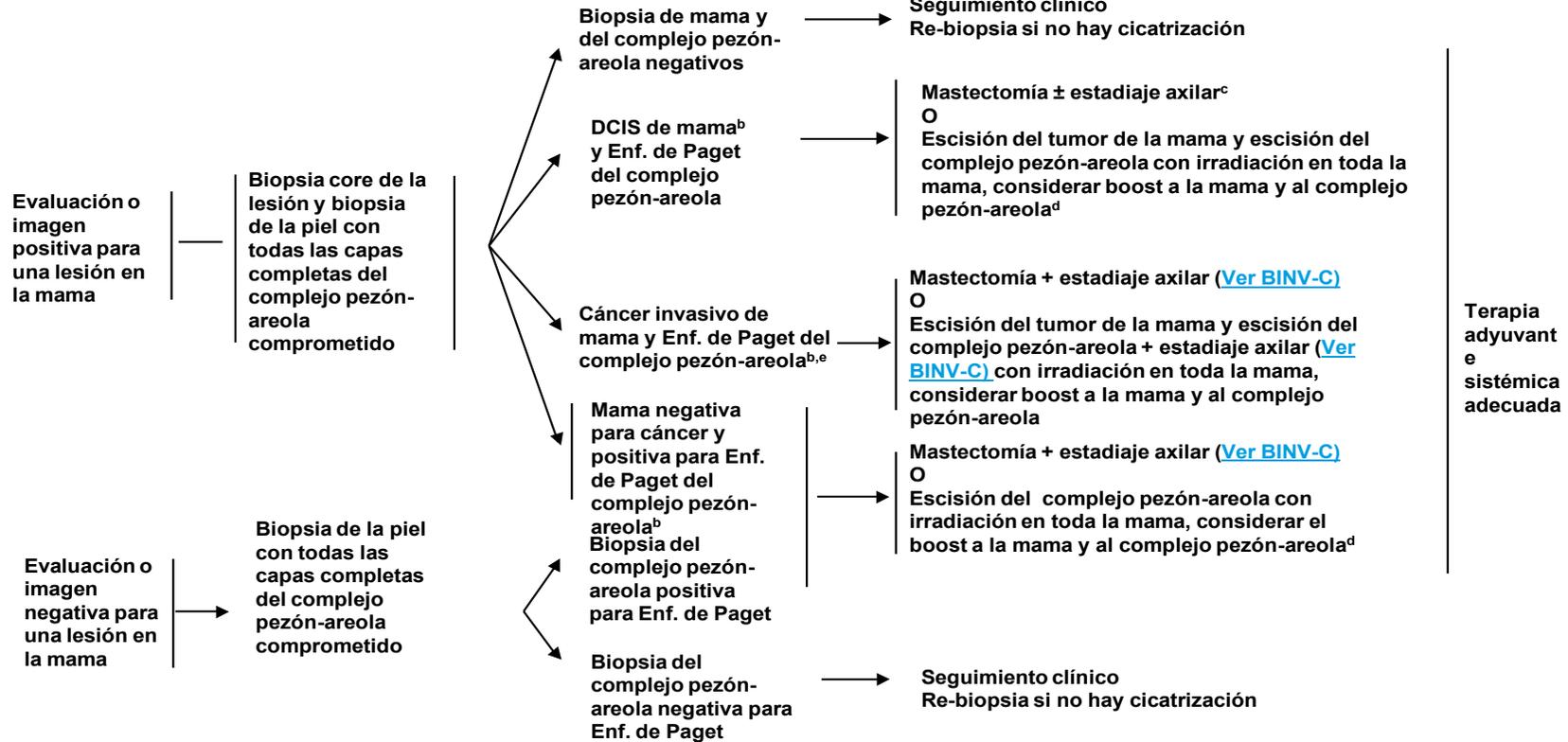
[Ver PAGET-2](#)

^aEczema de pezón o areolar, ulceración, sangrado, comezón

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

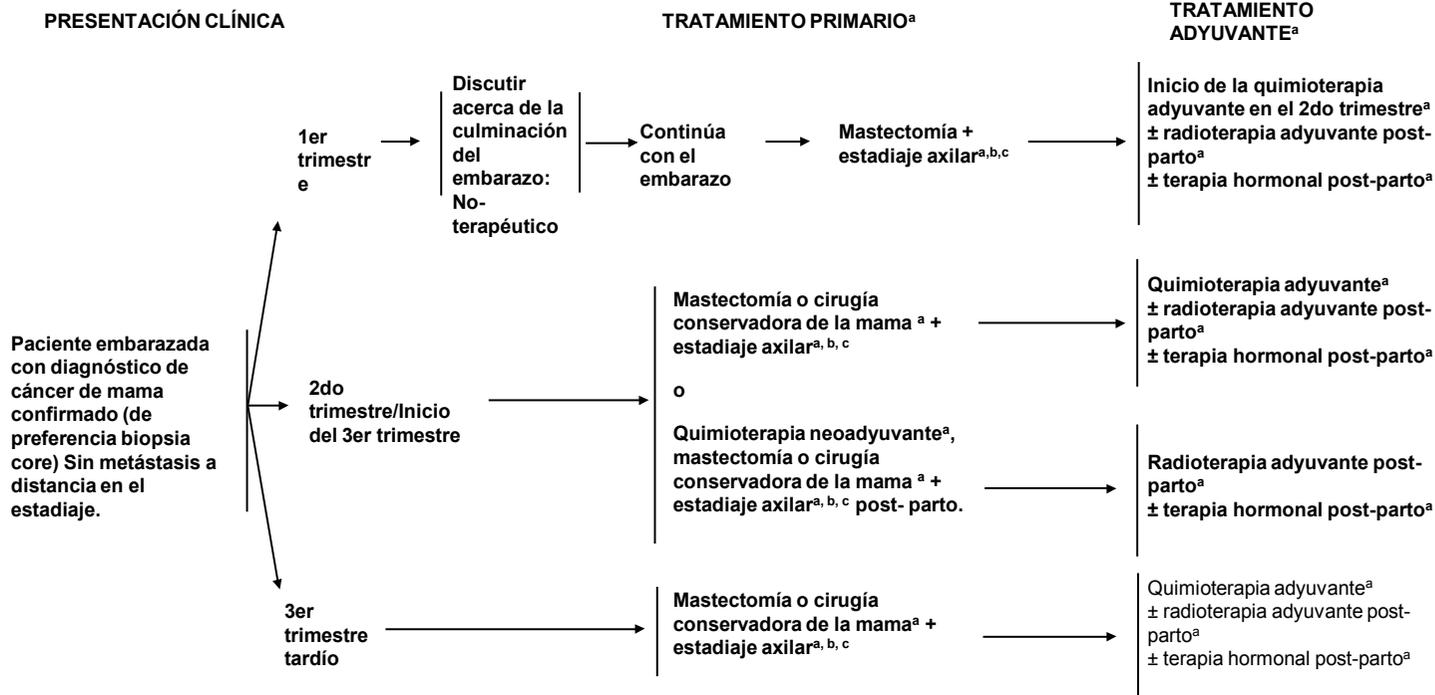
PLAN DE TRABAJO

TRATAMIENTO



a Para determinar la extensión de enfermedad o confirmar si hay enfermedad adicional se puede considerar el uso de RMN (ver BINV-B).
 b La mastectomía siempre es una opción con cualquier manifestación de la enfermedad de Paget (ver el manuscrito del texto).
 c Con la enfermedad de Paget sin una neoplasia periférica asociada, o con un DCIS asociado considerar el uso de tamoxifeno 20mg diarios por 5 años.
 e Si está asociado a un cáncer de mama invasivo, tratar con la quimioterapia sistémica adyuvante adecuada (see BINV-4)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.



^a Las consideraciones para la selección de la terapia local y sistémica óptimas son similares a los recomendados en el cáncer de mama no asociado al embarazo, ver las otras secciones en esta guía. Sin embargo, la selección y el tiempo de la quimioterapia, terapia hormonal y radioterapia es diferente en pacientes embarazadas en comparación a las no embarazadas. ver la parte de la discusión. La quimioterapia no deberá ser administrada durante el primer semestre del embarazo y la radioterapia no deberá ser administrada durante ningún trimestre del embarazo. La mayor experiencia con quimioterapia durante el embarazo para el cáncer de mama es de los regímenes que usan combinaciones de doxorubicina, ciclofosfamida y fluorouracilo. Las consideraciones para la quimioterapia post- parto son las mismas que para el cáncer de mama no asociado al embarazo.

^b Ver el Estadíaje Quirúrgico Ganglionar Axilar (BINV-C)

^c No hay datos suficientes de seguridad para recomendar el uso general de los taxanos durante el embarazo. El uso de la tinción para ganglio centinela y el trastuzumab están contraindicados durante el embarazo.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique de otra forma. Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. NCCN sugiere la participación en ensayos clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA^a PLAN DE TRABAJO

Diagnóstico o clínico patológico del estadio IBC T4d, N0-N3, M0

- Historia y examen físico
- Hemograma completo con conteo de plaquetas
- Pruebas de función hepática
- Revisión de la patología a
- Determinación del estatus del receptor estrógeno/progesterona (RE/RP) y estatus del HER2b
- Mamografía diagnóstica bilateral, ultrasonido cuando sea necesario.
- RMN de mamas (opcional)
- Escaneo óseo (categoría 2B)
- Tomografía torácica/abdominal/pélvica (categoría 2B)
- Imágenes del tórax (si hay síntomas respiratorios)
- Consejería genética si el paciente tiene alto de riesgo de cáncer de mama hereditario e
- PET/CT (categoría 2B) f

Quimioterapia preoperatoria, antraciclínicos ± taxanos^b
Si el tumor es HER2 positivo, el régimen que contiene trastuzumab pero no concurrente con antraciclínicos.

Con Respuesta

Sin Respuesta

Mastectomía total + disección axilar nivel I/II + radioterapia a la pared torácica y ganglios supraclaviculares (incluir la cadena mamaria interna si está comprometida, considerar la cadena mamaria interna si no está clínicamente comprometida [categoría 3]) ± reconstrucción mamaria tardía

Considerar quimioterapia sistémica adicional y/o radioterapia preoperatoria

Curso del régimen de quimioterapia planificada completa si no es completada pre operativamente más tratamiento endocrino si es positivo al receptor de estrógeno (quimioterapia secuencial seguido por terapia endocrina). Completar 1 año de trastuzumab si el tumor es positivo al HER2.

Respuesta- Ver la vía de arriba

Sin respuesta → Tratamiento individualizado

^a El cáncer de mama de tipo inflamatorio (CMI) es un síndrome clínico en mujeres con cáncer de mama invasivo que se caracteriza por eritema y edema (peau d'orange) de un tercio o más de la piel de la mama y con un borde palpable del eritema. El diagnóstico diferencial incluye celulitis de la mama o mastitis. Patológicamente, el tumor está presente típicamente en el drenaje linfático de la dermis comprometida, pero el compromiso linfático de la dermis no es requerido ni suficiente por sí solo, para un diagnóstico de cáncer de mama de tipo inflamatorio.

^b Pacientes con tumores HER2 positivos deberán ser considerados para quimioterapia que incorpore el trastuzumab (Ver BINV-J).

^c Ver los Principios de la Reconstrucción luego de la Cirugía (BINV-G).

^d Pacientes con CMI recurrente o en estadio IV deberán ser tratados de acuerdo a las guías recurrencia/estadio IV de la enfermedad (BINV-15 al BINV-20).

^e Ver las Guías NCCN de Evaluación de Alto Riesgo Genético/Familiar.

^f FDG PET/CT es más útil en situaciones donde las pruebas de estadiaje estándar son equivocados o sospechosos, especialmente en pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada.

FDG PET/CT puede también ser útil en identificar la enfermedad ganglionar regional no sospechada y/o metástasis a distancia en ca de mama localmente avanzado cuando es usado junto a los estudios de estadiaje estándar. El PET/CT no esta indicado para cáncer de mama de estadio I ó II recientemente diagnosticados.

Estadaje

Tabla 1
American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Sistema de estadaje TNM para Cáncer de Mama

Tumor primario (T)

La definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para la clasificación patológica y clínica. Si la medición es hecha por examen físico, el examinador usará las letras mayúsculas (T1, T2 o T3). Si otras mediciones, como las realizadas por mamografía o patología, son utilizadas, los subgrupos del T1 pueden ser usados. Los tumores deberán ser medidos lo más cerca posible al aumento de 0.1cm.

TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (LCIS)	Carcinoma lobulillar in situ
Tis (Paget's)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor

Nota: La enfermedad de Paget asociada con un tumor es clasificada de acuerdo al tamaño del tumor.

T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T1mic	Microinvasión de 0.1cm o menos en su mayor dimensión
T1a	Tumor mayor de 0.1cm pero menor de 0.5cm en su mayor dimensión
T1b	Tumor mayor de 0.5cm pero menor de 1cm en su mayor dimensión
T1c	Tumor mayor de 1cm pero menor de 2cm en su mayor dimensión
T2	Tumor mayor de 2cm pero menor de 5cm en su mayor dimensión
T3	Tumor mayor de 5cm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a: a) pared torácica o b) piel, solo como se describe debajo
T4a	Extensión a la pared torácica, que no incluye los músculos pectorales

T4b Edema (incluyendo peau d'orange) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos satélites en la piel confinados a la mama

T4c Ambos T4a y T4b

T4d Carcinoma de tipo inflamatorio

Ganglios Linfáticos regionales (N)
Clínico

NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (por ejemplo, los previamente removidos)
N0	Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a los ganglios axilares ipsilaterales, móviles
N2	Metástasis a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos o conglomerados, o ganglios de la cadena mamaria interna ipsilaterales <i>clínicamente aparentes*</i> en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes
N2a	Metástasis a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos unos a otros (conglomerados) o a otras estructuras
N2b	Metástasis solamente a los ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral <i>clínicamente aparentes*</i> en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes
N3	Metástasis a el (los) ganglio (s) linfático (s) con o sin compromiso de los ganglios linfáticos axilares, o a ganglio (s) linfático(s) de la cadena mamaria interna <i>clínicamente aparente*</i> y la <i>presencia</i> de metástasis a ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes; o metástasis a ganglio (s) linfático (s) supracalvicular (es) ipsilateral (es) con o sin compromiso de la cadena mamaria interna.
N3a	Metástasis a el (los) ganglio (s) linfático (s) infraclavicular (es) ipsilateral (es)
N3b	Metástasis a el (los) ganglio (s) linfático (s) de la cadena mamaria interna y axilar (es)
N3c	Metástasis a el (los) ganglio (s) linfático (s) supraclavicular (es) ipsilateral (es)

**Clínicamente aparente* es definido como lo detectado en estudios de imágenes (excluyendo la linfoscintigrafía) o por una evaluación clínica o enfermedad grosera visible.

Tabla 1 (continuación) Patológico (pN)*		
pNX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (por ejemplo, los que han sido removidos previamente, o no removidos para el estudio patológico)	pN1c Metástasis a los ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópicamente detectada por la disección del ganglio centinela pero no <i>clínicamente aparente</i> ** (Si está asociado a más de 3 ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios de la cadena mamaria interna son clasificados como pN3b para reflejar la carga tumoral)
pN0	Histológicamente sin metástasis de ganglios linfáticos regionales, sin estudios adicionales para células tumorales aisladas. Nota: Las células tumorales aisladas se definen como las células de un tumor o racimos de células pequeñas no mayor a 0.2mm, usualmente detectadas sólo por inmunohistoquímica (IHC) o métodos moleculares, pero los cuales pueden ser verificados en las tinciones con H&E. Las células tumorales aisladas usualmente no muestran evidencia de actividad maligna por ejemplo proliferación o reacción estromal.	pN2 Metástasis en 4 a 9 los ganglios linfáticos, o en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna <i>clínicamente aparentes</i> ** en <i>ausencia</i> de metástasis a los ganglios linfáticos axilares
pN0 (i-)	Histológicamente sin metástasis a ganglios linfáticos regionales, IHC negativa	pN2a Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos (al menos un depósito tumoral mayor a 2.0mm)
pN0 (i+)	Histológicamente sin metástasis a ganglios linfáticos regionales, IHC positiva, no racimos mayores a 0.2mm por IHC	pN2b Metástasis a los ganglios de la cadena mamaria interna <i>clínicamente aparentes</i> ** en <i>ausencia</i> de metástasis a los ganglios linfáticos axilares
pN0 (mol-)	Histológicamente sin metástasis de ganglios linfáticos regionales, negativos para hallazgos moleculares (RT-PCR) ^b	pN3 Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral <i>clínicamente aparente</i> * en <i>presencia</i> de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativos en los ganglios de la cadena mamaria interna; o en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)
pN0 (mol+)	Histológicamente sin metástasis a ganglios linfáticos regionales, positivos a hallazgos moleculares (RT-PCR) ^b	pN3a Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor a 2.0mm), o metástasis a los ganglios linfáticos infraclaviculares.
*La clasificación está basada en la disección del ganglios linfáticos axilares con o sin disección del ganglio centinela. La clasificación basada solamente en la disección del ganglio centinela sin la disección de los ganglios axilares subsecuentes es designada como (sn) para "ganglio centinela" (sentinel node), por ejemplo, pN0(i+)(sn). ^b RT-PCR: Reacción en cadena de polimerasa / transcriptasa reversa.		pN3b Metástasis a los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilaterales <i>clínicamente aparentes</i> * en <i>presencia</i> de 1 o más ganglio(s) linfático(s) axilar(es) positivo(s); o en mas de 3 ganglios linfáticos y en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por la disección del ganglio centinela pero no <i>clínicamente aparente</i> **
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o en ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela pero no <i>clínicamente aparente</i> **	pN3c Metástasis en el (los) ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)
pN1mi	Micrometástasis (mayores de 0.2mm, ninguno mayor de 2.0mm)	
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares	<i>*Clínicamente aparente</i> es definido como lo detectado en estudios de imágenes (excluyendo la linfoscintigrafía) o por una evaluación clínica o enfermedad grosera visible.
pN1b	Metástasis a los ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópicamente detectada por la disección del ganglio centinela pero no <i>clínicamente aparente</i> **	<i>** No Clínicamente aparente</i> es definido como lo no detectado por los estudios de imágenes (excluyendo la linfoscintigrafía) o por una evaluación clínica.

Tabla 1 (continuación)

Metástasis a Distancia (M)

MX	Metástasis a distancia no puede ser evaluado
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

AGRUPACIÓN POR ESTADÍOS

estadio 0	Tis	N0	M0	estadio IIIB	T4	N0	M0
estadio I	T1*	N0	M0		T4	N1	M0
estadio IIA	T0	N1	M0		T4	N2	M0
	T1*	N1	M0	estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
	T2	N0	M0	estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
estadio IIB	T2	N1	M0				
	T3	N0	M0				
estadio IIIA	T0	N2	M0				
	T1*	N2	M0				
	T2	N2	M0				
	T3	N1	M0				
	T3	N2	M0				

*T1 incluye T1mic

TIPO HISTOPATOLÓGICO

Los tipos histopatológicos son los siguientes:

Carcinomas in situ

NOS (no especificado de otra forma)

Intraductal

Enfermedad de Paget e intraductal

Carcinomas Invasivos

NOS

Ductal

Inflamatorio

Medular, NOS

Medular con estroma linfoide

Mucinoso

Papilar (predominantemente de patrón micropapilar)

Tubular

Lobulillar

Enfermedad de Paget e infiltrante

Indiferenciado

Células escamosas

Adenoide quístico

Secretor

Cribriforme

Nota: La designación del estadio puede ser cambiada si los estudios de imágenes post- quirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, dado que los estudios son llevados a cabo dentro de los 4 meses del diagnóstico en ausencia de progresión de enfermedad y siempre que el paciente no haya recibido terapia neoadyuvante.

GRADO HISTOPATOLÓGICO (G)

Todos los carcinomas invasivos de la mama con la excepción del carcinoma medular deberán ser graduados. El grado histológico combinado de Nottingham (Modificación del Elston—Ellis del sistema graduado de Scarff-Bloom-Richardson) es recomendado.^{1,2}

El grado de un tumor es evaluado determinando las características morfológicas (formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y conteo mitótico), asignando un valor de 1 (favorable) al 3 (desfavorable) para cada característica, y agregándolos juntos los puntajes de las 3 categorías. Un puntaje combinado de 3-5 puntos es grado 1; un puntaje combinado de 6-7 puntos es grado 2; un puntaje combinado de 8-9 puntos es grado 3.

1 Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long term follow-up. *histopathology* 1991;19:403-410.

2 Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-978.

GRADO HISTOLÓGICO (SE RECOMIENDA EL GRADO HISTOLÓGICO COMBINADO NOTTINGHAM)

- GX** El grado no puede ser evaluado
- G1** El grado histológico combinado es bajo (favorable)
- G2** El grado histológico combinado es intermedio (moderadamente favorable)
- G3** El grado histológico combinado es alto (desfavorable)

* Usado con el permiso del American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original y primaria de información es la fuente es la AJCC® *Cancer Staging Manual, Sexta Edición* (2002), publicada por Springer-Verlag New York. (Para más información, visite www.cancerstaging.net). Cualquier citación o mención de este material debe dar crédito a la AJCC como su fuente primaria. La inclusión de esta información aquí no autoriza ningún reuso o distribución futura sin el permiso expreso, escrito de Springer-Verlag New York en representación de la AJCC.

Discusión

Esta discusión esta siendo actualizada para corresponder con los algoritmos recientemente actualizados. Ultima actualización 12/02/08

Categorías de Evidencia y Consenso del NCCN

Categoría 1: La recomendación esta basada en un alto nivel de evidencia (por ejemplo, ensayo clínico controlado randomizado) y existe consenso uniforme del NCCN.

Categoría 2A: La recomendación está basada en evidencia de un menor nivel y existe consenso uniforme del NCCN.

Categoría 2B: La recomendación está basada en evidencia de un menor nivel y no existe consenso uniforme del NCCN (sin mayor desacuerdo).

Categoría 3: La recomendación se basa en cualquier nivel de evidencia pero refleja un desacuerdo mayoritario.

Todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

Generalidades

La Guía de Prácticas Clínicas en Cáncer de mama presentada aquí es el trabajo de los miembros del Panel del NCCN para las Guías de Prácticas Clínicas en Cáncer de mama. Las categorías de evidencia fueron evaluadas y son anotadas en los algoritmos y en el texto. Aunque no esta explícitamente indicado en cada punto de decisión de la Guía, la participación de los pacientes en los ensayos clínicos prospectivos es la opción preferida de tratamiento para todos los estadios del cáncer de mama.

La Sociedad Americana del Cáncer estima que 184,450 nuevos casos de cáncer de mama serán diagnosticados y 40,930 morirán de cáncer de mama en los Estados Unidos en el 2008.¹ Asimismo, cerca de 67,770 mujeres serán diagnosticadas con carcinoma in situ de mama durante el mismo año. El cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres de los Estados Unidos y es el segundo, solamente después del cáncer de pulmón, como una causa de muerte por cáncer.

La incidencia del cáncer de mama se ha incrementado constantemente en los Estados Unidos en las últimas décadas, pero la mortalidad por el cáncer de mama parece disminuir, ^{1,2} sugiriendo un beneficio de la detección temprana y tratamientos más efectivos.

La etiología de la mayoría de los casos de cáncer de mama es desconocida. Sin embargo, se han establecido numerosos factores de riesgo para la enfermedad. Estos factores de riesgo incluyen: género femenino, aumento con la edad; historia familiar de cáncer de mama a una edad joven, menarquía temprana, menopausia tardía, mayor edad al tener el primer hijo; terapia de reemplazo hormonal prolongada; exposición previa a radioterapia de la pared torácica; enfermedad proliferativa benigna de la mama y mutaciones genéticas como la de los genes BRCA1/2. Sin embargo, excepto por el género femenino y el incremento con la edad de la paciente, estos factores de riesgo están asociados solamente con una minoría de cánceres de mama. Las mujeres con una fuerte historia familiar de cáncer de mama deberán ser evaluadas de acuerdo a la Guía NCCN de Evaluación de Alto de riesgo Genético/Familiar. Las mujeres con un riesgo incrementado para el cáncer de mama (generalmente aquellas con un de riesgo a 5 años \geq 1.67% para cáncer de mama usando el modelo de Gail de evaluación del de riesgo ³) pueden considerar estrategias de reducción del riesgo (ver la Guía NCCN de Reducción del riesgo de Cáncer de Mama).

Las anomalías proliferativas de la mama están limitadas al epitelio ductal y lobulillar. En ambos, el epitelio ductal y lobulillar, se pueden ver un espectro de anomalías proliferativas, incluyendo hiperplasia, carcinoma in situ y carcinoma invasivo.⁴ Aproximadamente el 85% al 90% de carcinomas invasivos son de origen ductal.

Los carcinomas ductales invasivos incluyen variantes del cáncer de mama, como los coloides o mucinosos, adenoides quístico y carcinomas tubulares, los cuales tienen historias naturales generalmente favorables.

Estadaje

Enero del 2003, el American Joint Committee on cancer (AJCC) implementó una revisión del Manual de Estadaje de Cáncer (sexta

edición) conteniendo cambios importantes y adiciones en el sistema de estadiaje TNM para cáncer de mama ([Tabla 1](#)).^{5,6} Esta revisión difiere de la edición de 1997 de la AJCC porque incorpora de manera cada vez mayor el uso de novedosos sistemas de imágenes y técnicas de patología en el diagnóstico (por ejemplo., biopsia del ganglio centinela y evaluación por inmunohistoquímica (IHC) de los ganglios) y el número de los ganglios linfáticos comprometidos como un factor en la asignación de los estadios. Los cambios mas sustanciales son:

1. Micrometastásis a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales se distingue del término células tumorales aisladas en base al tamaño y la evidencia histológica de actividad maligna. Todas las lesiones metastásicas a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales no mayores a 0.2mm, si son detectados por tinción con hematoxilina y eosina (H & E) o por IHC, serán descritas como pN0(i+). El pN0(i-) se usa para indicar las células de los tumores no detectables por H & E y por IHC. La designación pN1mi sin otra identificación adicional será usada para las metástasis mayores a 0.2mm pero menores que 2.0mm en su mayor dimensión.⁷
2. Los identificadores son agregados para indicar el uso de la resección del ganglio centinela e IHC o técnicas moleculares de patología.
3. El número de ganglios comprometidos determinados por tinción rutinaria de H&E (método preferido) o por IHC tiene impacto en el estadio N patológico (pN1 si son 1 a 3 ganglios, pN2 si son 4 a 9 ganglios y pN3 si son 10 o más ganglios linfáticos comprometidos).
4. Las metástasis a los ganglios infraclaviculares son categorizados como enfermedad N3.
5. Las metástasis a la cadena mamaria interna tiene impacto sobre el estadiaje de acuerdo al método de detección y la presencia o ausencia de compromiso linfático axilar concomitante (enfermedad N1 si hay ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna comprometidos y son detectados exclusivamente por detección del ganglio centinela; enfermedad N2 si es detectada usando cualquier otro estudio de imagen o evaluación clínica; o enfermedad N3 si hay compromiso linfático axilar concomitante).
6. La metástasis a los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales no se considera más enfermedad M1 y es clasificado como enfermedad N3.

Aunque la determinación específica del estadio TNM se haya vuelto más complejo (especialmente con respecto al estadiaje linfático), la asignación de las combinaciones específicas en TNM a los diferentes grupos de estadios sigue siendo la misma, con la excepción de la creación del estadio IIC específicamente para identificar pacientes con enfermedad Cualquier T N3M0. Este sistema de estadiaje revisado reconoce la heterogenicidad del cáncer de mama y la necesidad de crear estándares para la recolección de datos uniformes para mejorar tanto los resultados a largo plazo de subgrupos de pacientes en específico, así como el impacto de las nuevas técnicas en imágenes y en patología.⁶

Evaluación de la Patología

Un componente central en el tratamiento del cáncer de mama es el completo conocimiento de la extensión de la enfermedad y sus características biológicas. Estos factores contribuyen a la determinación del estadio de la enfermedad, asisten en la estimación del riesgo de recurrencia del cáncer y provee información que predice la respuesta a la terapia (por ejemplo., receptores hormonales y receptor 2 del factor de crecimiento epidermal humano [HER2]). Estos factores están determinados por la evaluación del tejido extirpado y dado en un reporte escrito de patología. Un reporte de la patología preciso requiere la comunicación entre el médico y el patólogo relacionando los datos relevantes de la historia del paciente, biopsias previas de la mama, irradiación torácica previa, si hay gestación o no, características de la zona de biopsia (por ejemplo., si es palpable, detectado por mamografía, si hay microcalcificaciones), estadiaje clínico de los ganglios linfáticos, presencia de cambios inflamatorios u otras anomalías de la piel y cualquier otro tratamiento previo administrado (por ejemplo., quimioterapia o radioterapia). Los especímenes deberán ser orientados por el patólogo y se deberán hacer las solicitudes específicas para la determinación de biomarcadores (por ejemplo., el estado del receptor de estrógeno [RE], receptor de progesterona [RP], y HER2). El uso de estándares consistentes y no ambiguos para reportar está fuertemente fomentado. Los datos de las encuestas locales y nacionales muestran que al 50% de los reportes patológicos para el cáncer de mama les falta algunos

elementos críticos para el manejo del paciente.^{6,9} Omisiones significativas incluyen las fallas para orientar y reportar márgenes quirúrgicos y el no reportar el grado tumoral consistentemente.

El College of American Pathologists (CAP) ha desarrollado protocolos de reportes de patología para promover los reportes estandarizados y completos de los especímenes malignos. El CAP provee un protocolo para cada sitio de enfermedad que incluye resúmenes de los casos patológicos (listas de control) junto con la documentación de los antecedentes. Esas listas de control forman la base para un reporte estandarizado y sinóptico de los hallazgos patológicos. Las listas de control están disponibles sin cargo a través del sitio web del CAP a www.cap.org.

Los reportes de patología consistentes, no ambiguos y completos son una piedra angular de la calidad en el cuidado del cáncer de mama y el Panel aprueba el uso de los protocolos del CAP para reportar los análisis patológicos de todos los especímenes de mama.

Alcances del Tratamiento

Conceptualmente, el tratamiento del cáncer de mama incluye el tratamiento local de la enfermedad con cirugía, radioterapia, o ambos, y el tratamiento sistémico de la enfermedad con quimioterapia citotóxica, terapia hormonal, terapia biológica o la combinación de estas. La necesidad de selección de varias terapias locales o sistémicas están basadas en un número de factores predictivos y pronósticos. Esos factores incluyen la histología del tumor, características patológicas y clínicas del tumor primario, estado linfático axilar, contenido del receptores hormonales del tumor, estado del HER2 del tumor, la presencia o ausencia de enfermedad metastásica detectable, condiciones comórbidas de pacientes, edad del paciente y estado menopáusico. El cáncer de mama puede darse en varones, y estos deberán ser tratados de manera similar a las mujeres post menopáusicas, excepto en el uso de inhibidores de aromatasa, el cual no es efectivo sin la supresión concomitante de la esteroidogénesis testicular.^{10,11} Las preferencias del paciente son un componente importante en el proceso de toma de decisiones

especialmente en situaciones en las cuales las tasas de sobrevida son equivalentes entre las opciones de tratamiento disponibles.

En términos de tratamiento, el cáncer de mama puede ser dividido en 1) los carcinomas no invasivos puros de la mama, los cuales incluyen el carcinoma lobulillar in situ (LCIS) y el carcinoma ductal in situ (DCIS) (estadio 0); 2) el carcinoma invasivo loco-regional operable con o sin carcinoma no invasivo asociado (estadio clínico I, II y algunos tumores en estadio IIIA); 3) carcinoma invasivo loco-regional inoperable con o sin carcinoma no invasivo asociado (estadio clínico IIIB, IIIC y algunos tumores de estadio IIIA); y 4) carcinoma recurrente o metastásico (estadio IV).

Carcinomas No Invasivos Puros (estadio 0)

Ambos, el LCIS o DCIS pueden ser difíciles de distinguir de la hiperplasia atípica o de los carcinomas con invasión temprana.^{12,13} Por lo tanto, la revisión de la patología de todos los casos es recomendada. La mamografía diagnóstica bilateral deberá ser hecha para identificar la presencia de tumores primarios múltiples y para estimar la extensión de la lesión no invasiva. La evaluación diagnóstica del LCIS se describe en la Guía NCCN de Diagnóstico y Exploración de la Mama. La consejería genética se recomienda si el paciente se considera con un alto de riesgo de cáncer de mama hereditario definido por la Guía NCCN de Evaluación de Alto de riesgo genético/Familiar de cáncer de Mama y Ovario. No se recomienda la evaluación de las mutaciones genéticas si no es asociado a una consejería genética adecuada.

La meta del tratamiento del carcinoma puro in situ es prevenir la ocurrencia de enfermedad invasiva o el diagnóstico del desarrollo de un componente invasivo cuando sigue localizado en la mama. Los pacientes que tienen enfermedad invasiva, incluso microinvasiva, en la revisión patológica o en el momento de la re-extirpación, mastectomía o estadiaje ganglionar axilar deberán ser tratados de acuerdo a la guía apropiada para el estadio correspondiente de carcinoma invasivo.

Carcinoma lobulillar in situ

La observación sola es la opción preferida para las mujeres con diagnóstico con LCIS porque su riesgo de desarrollar carcinoma invasivo

es bajo (aproximadamente 21% sobre los 15 años).¹⁴ Las histologías de los carcinomas invasivos tienden a ser favorables, y las muertes debidas a segundos cánceres invasivos son inusuales en las mujeres con un seguimiento adecuado.¹⁵ La mastectomía bilateral, con o sin reconstrucción, deberá considerarse en circunstancias especiales como en mujeres con mutación *BRCA1/2* o con una fuerte historia familiar de cáncer de mama. El consenso del Panel es que la consideración de una mastectomía para reducción de riesgo es una opción para una mujer con LCIS y deberá ser hecha solamente siguiendo una evaluación cuidadosa y orientación multidisciplinaria (ver la Guía del NCCN de reducción de riesgo de Cáncer de Mama).

El de riesgo de cáncer de mama después de un diagnóstico de LCIS es igual en ambas mamas.¹⁶ Si la mastectomía es considerada una estrategia de reducción de riesgo, luego se requerirá de un procedimiento bilateral para minimizar el riesgo de manera óptima. Las mujeres tratadas con mastectomía bilateral son candidatas apropiadas para la reconstrucción de la mama.

Hay evidencia para apoyar la existencia de variantes histológicamente agresivas del LCIS (por ejemplo., LCIS “pleomórfico”) el cual puede tener un mayor potencial que el LCIS clásico para evolucionar en un carcinoma lobulillar invasivo.¹⁷ Sin embargo, faltan los datos de los resultados con respecto al tratamiento de los pacientes con LCIS pleomórfico, debido, en parte, a un descuido en la categorización de las variantes del LCIS. Por lo tanto, No se han hecho recomendaciones por parte del panel con respecto al tratamiento del LCIS pleomórfico como una entidad distinta del LCIS,

Las mujeres con LCIS, incluso si sólo están en observación o han sido tratadas con mastectomía bilateral, tienen un pronóstico excelente. Los datos recientes del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Breast cancer Prevention Trial muestran que el tamoxifeno dado por 5 años está asociado con una reducción de aproximadamente 46% (hazard ratio 0.54; 95% IC 0.27-1.02) en el riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo entre las mujeres con LCIS.^{18,19} Los resultados del estudio tamoxifeno y raloxifeno (STAR) del NSABP han mostrado que el raloxifeno es tan efectivo como el tamoxifeno en reducir el riesgo de cáncer invasivo en pacientes post

menopáusicas con LCIS.²⁰ Por lo tanto, el uso del tamoxifeno en mujeres pre menopáusicas o tamoxifeno / raloxifeno en mujeres post menopáusicas deben ser consideradas como una estrategia de reducción de riesgo en mujeres con LCIS que están en observación (categoría 1). (Para las recomendaciones de la reducción de riesgo, ver también la Guía NCCN de reducción de riesgo del Cáncer de Mama de la NCCN).

El seguimiento de los pacientes con LCIS incluye las evaluaciones físicas cada 6 a 12 meses por 5 años y luego anualmente. La mamografía diagnóstica anual está recomendada en pacientes que siguen en observación clínica.

Carcinoma ductal in situ

Los pacientes con DCIS y la evidencia de enfermedad dispersa (por ejemplo., la enfermedad en 2 o más cuadrantes) en mamografía u otros estudios de imágenes, la evaluación física o biopsia requieren de una mastectomía total sin disección ganglionar. Para la mayoría de pacientes con enfermedad más limitada y que alcanzan márgenes negativos con la extirpación inicial o con re-extirpación, la terapia conservadora de la mama o mastectomía total son opciones de tratamiento apropiados. Aunque la mastectomía provee un control local máximo, la sobrevida causa-específica a largo plazo con la mastectomía es equivalente al de la escisión local y la irradiación total de la mama.²¹⁻²³ Las mujeres tratadas con mastectomía son candidatas apropiadas para la reconstrucción de la mama. Las contraindicaciones para la terapia conservadora de la mama con radioterapia están listadas en el algoritmo.

Los ensayos prospectivos randomizados han mostrado que la adición de irradiación total de la mama en una escisión de un DCIS puro con márgenes negativos disminuye la tasa de recurrencia de enfermedad en la mama, pero no afecta la sobrevida global²²⁻²⁴ o la sobrevida libre de metástasis a distancia.²⁵ El uso de la irradiación total de la mama después de la cirugía conservadora reduce el riesgo relativo de una recaída local aproximadamente en la mitad. El uso del boost (por fotones, braquiterapia o haz de electrones) al lecho tumoral es recomendado para maximizar el control local, especialmente en pacientes de 50 años o menores.

Hay evidencia retrospectiva que sugiere que hay un grupo de pacientes seleccionados con bajo de riesgo de recurrencia en la mama con la escisión sola sin irradiación de la mama.²⁶⁻²⁹ Por ejemplo, en una revisión retrospectiva, las tasas de sobrevida libre de enfermedad a 10 años de 186 pacientes con DCIS tratados con cirugía conservadora de mama fueron 94% para pacientes con DCIS de bajo de riesgo y 83% para pacientes con DCIS de riesgo bajo e intermedio.²⁸ En otro estudio retrospectivo de 215 pacientes con DCIS tratados con terapia conservadora de la mama sin radioterapia, la terapia hormonal o quimioterapia, la tasa de recurrencia sobre los 8 años fue de 0%, 21.5% y 32.1% en pacientes DCIS de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente.²⁹ Un estudio prospectivo multi-institucional de pacientes con DCIS de bajo riesgo tratados sin radioterapia también han dado algo de apoyo para el uso de la escisión sin radioterapia en DCIS.³⁰ En el último estudio, el riesgo de recurrencia en la mama ipsilateral a los 5 años fue del 6.8% en el subgrupo de pacientes con DCIS de grado bajo/intermedio con una mediana de tamaño tumoral de 6mm, y una mediana de margen quirúrgico de 5-10mm. Una mayor tasa de recurrencia local ipsilateral (13.7%) se observó en el grupo de pacientes con DCIS pequeño de alto grado. En ambos grupos, las recurrencias ipsilaterales fueron casi igualmente divididas entre el DCIS y el cáncer invasivo.

Muchos factores, incluyendo la edad del paciente, el tamaño tumoral, el grado del tumor y el ancho del margen influyen en el riesgo de recurrencia. La definición de un margen negativo no ha sido claramente establecido en DCIS. Parece haber un consenso en que los márgenes mayores de 10mm son adecuados y los márgenes menores de 1mm son inadecuados, pero no existe un consenso uniforme para el estado del margen entre esos valores. Los resultados de un estudio retrospectivo de 445 pacientes con DCIS puro tratados con escisión sola indicaron que el ancho del margen fue el predictor independiente más importante de recurrencia local, aunque la tendencia para la disminución del riesgo de recurrencia local con el incremento del ancho del margen fue más aparente con márgenes menores de 1mm y mayores o iguales a 6mm.³¹ Una mayor complicación del ancho de los márgenes es el impacto en la unión fibroglandular- fascia pectoral y la piel superficial donde se estrechan

los márgenes libres de tumor que pueden proveer un control local adecuado. Finalmente, debido a que la elección del tratamiento local no impacta en la sobrevida relacionada a la enfermedad, la aceptación de cada paciente del potencial para un riesgo incrementado de recurrencia local deberá ser considerado.

La disección axilar no es recomendada en pacientes con DCIS puro y el compromiso ganglionar axilar en DCIS es raro.³² Sin embargo, una pequeña proporción de mujeres con aparente DCIS puro en la biopsia inicial tendrán cáncer de mama invasivo en el momento de definir el procedimiento quirúrgico y luego requerirán estadiaje ganglionar axilar. En pacientes con aparente DCIS puro que son tratados con mastectomía o con escisión en una locación anatómica (por ejemplo., cola de la mama), lo cual podría comprometer la ejecución de un procedimiento futuro de ganglio centinela, se puede considerar la realización del ganglio centinela.³³⁻³⁵

Las opciones de tratamiento primario para mujeres con DCIS junto con sus categorías de consenso respectivos son:

- 1) Tumorectomía más radioterapia (categoría 1);
- 2) Mastectomía total, con o sin reconstrucción (categoría 2A);
- 3) Tumorectomía sola seguida de observación clínica (categoría 2B).

No hay evidencia de que la sobrevida difiera entre las 3 opciones de tratamiento. Las tasas disminuidas de recurrencia local que siguen a la tumorectomía han sido observadas en estudios randomizados con la adición de irradiación total de la mama (categoría 1). Aunque los estudios randomizados que evalúan la efectividad de la mastectomía total en DCIS no se han realizado, la mastectomía es una estrategia altamente efectiva para disminuir el riesgo de recurrencia local (categoría 2A). La opción de tumorectomía sola deberá ser considerada solamente en casos donde el paciente y el médico tratante consideran los riesgos individuales como "bajos" (categoría 2B).

Un análisis de los márgenes y radiografías de los especímenes deberá ser hecha para asegurarse que todos los DCIS detectados mamográficamente hayan sido extirpados. Además, una mamografía post-escisión deberá realizarse cuando se considere apropiada (por

ejemplo, la masa y/o microcalcificaciones no están claramente dentro del espécimen). Los clips son usados por algunas instituciones del NCCN para demarcar el área de la biopsia, porque el DCIS puede estar clínicamente oculto y se podría requerir de más cirugías, dependiendo del estado de los márgenes revisados por la patología.

El DCIS se encuentra entre la hiperplasia ductal atípica y el carcinoma ductal invasivo dentro del espectro de las anomalías proliferativas de la mama. El estudio Breast Cancer Prevention Trial del NSABP mostró una reducción del 75% en la ocurrencia del cáncer de mama invasivo en pacientes con hiperplasia ductal atípica tratados con tamoxifeno.^{18,19} Estos datos también mostraron que el tamoxifeno produce una reducción sustancial en el riesgo de desarrollar enfermedad benigna de la mama.³⁶ El Early Breast Cancer Trialists mostró que, con 5 años de terapia con tamoxifeno, las mujeres con tumores invasivos con RE positivos o estado del receptor desconocido tuvieron un 39% de reducción en razón de la probabilidad anual de recurrencia del cáncer de mama invasivo.²

De manera similar, el ensayo NSABP B-24 encontró un beneficio del tamoxifeno en mujeres con DCIS después del tratamiento con cirugía conservadora de la mama y radioterapia. En ese estudio, las mujeres con DCIS que fueron tratadas con terapia conservadora de la mama fueron randomizadas para recibir placebo o tamoxifeno. Las mujeres tratadas con tamoxifeno tuvieron una reducción absoluta del 5% en el riesgo de recurrencia y una reducción del 37% en el riesgo relativo. Las mujeres que recibieron tamoxifeno tuvieron un 8.2% de incidencia total de cáncer de mama (4.1% invasivo y 4.2% no invasivo) comparado con un 13.4% de incidencia de cáncer de mama (7.2% invasivo y 6.2% no invasivo) en mujeres tratadas con placebo en una mediana de seguimiento de 74 meses.³⁷ La incidencia acumulativa de cáncer de mama invasivo a los 5 años en la mama ipsilateral fue del 4.2% y 2.1% en mujeres que recibieron placebo y tamoxifeno, respectivamente, y en la mama contralateral, 2.3% y 1.8% en los grupos de placebo y tamoxifeno, respectivamente). Un análisis retrospectivo de la expresión de RE en NSABP B-24 sugiere que los niveles incrementados de expresión de RE predicen el beneficio del tamoxifeno en términos de reducción del riesgo de desarrollar cáncer

de mama contralateral seguido de la terapia conservadora de la mama.³⁸

El tratamiento con tamoxifeno, por lo tanto, puede ser considerado como una estrategia para reducir el riesgo de recurrencia de cáncer de mama ipsilateral en mujeres tratadas con DCIS con terapia conservadora de la mama, especialmente en aquellas con DCIS con RE positivos (categoría 1 para aquellas que se hacen cirugía conservadora de la mama más radioterapia; categoría 2A para aquellas que sólo se hacen escisión). El tamoxifeno también puede ser considerado como una terapia de reducción de riesgo para disminuir la posibilidad de recurrencia del cáncer a la mama contralateral en mujeres con DCIS que hayan tenido una tumorectomía (con o sin radiación) y en mujeres con DCIS tratadas con mastectomía (categoría 2B).

El seguimiento de mujeres con DCIS incluye una evaluación física cada 6 a 12 meses por 5 años y luego anualmente, así como una mamografía diagnóstica al año.

La mayoría de recurrencias del DCIS son recurrencias en mama que siguen a la terapia conservadora de la mama, y muchas de esas recurrencias ocurren cercanas a los sitios de enfermedad previa. En aquellas mujeres quienes el DCIS inicial fue tratado solamente con escisión, la decisión del tratamiento que se hace para una recurrencia de DCIS es similar a la seguida previamente. En aquellas mujeres de quienes las DCIS inicial fue tratada con terapia conservadora de la mama más radioterapia, la mastectomía es usualmente necesaria luego de una recurrencia de DCIS. Las recurrencias locales luego de una mastectomía para DCIS deberán ser tratadas con una escisión local amplia con la consideración de la radiación de la pared torácica.

De todos, aproximadamente la mitad de las recurrencias locales que siguen al tratamiento inicial por DCIS puro son nuevamente DCIS y los otros son cáncer invasivos. Aquellas con recurrencias locales que son invasivas deberán recibir el tratamiento sistémico apropiado para un cáncer de mama invasivo diagnosticado de novo.

Cáncer de Mama Invasivo de estadio I, IIA, IIB o T3N1M0

El plan de trabajo recomendado y estadiaje del cáncer de mama invasivo incluye: historia y examen físico; hemograma completo con conteo plaquetario, pruebas de función hepática, mamografía diagnóstica bilateral; ultrasonido de la mama, si es necesario; determinaciones de RE y RP en el tumor; determinación del estado HER2 en el tumor y revisión de la patología. Se recomienda consejería genética si el paciente es considerado de alto de riesgo para cáncer de mama hereditario como es definido en la Guía NCCN de Evaluación de Alto de riesgo genético/Familiar: mama y Ovario.

El uso de RMN para evaluar a las mujeres, considerando la terapia conservadora de la mama es opcional. Si se hace la RMN de la mama, deberá hacerse con una bobina (coil) exclusiva para mama, previa consulta a un equipo de tratamiento multidisciplinario y por un equipo de radiólogos capaz de hacer una biopsia guiada por RMN. Las limitaciones de la RMN de la mama incluyen un alto porcentaje de hallazgos falsos positivos.³⁹⁻⁴¹ La RMN de la mama, por lo tanto, deberá ser considerada en el estadiaje del cáncer de mama en pacientes cuyas mamas no puedan ser evaluadas de manera adecuada con mamografía y ultrasonido (por ejemplo, las mujeres con tejido mamario muy denso, mujeres con estadiaje ganglionar axilar positivo y tumor primario oculto con un origen presumido en la mama, o para evaluar la pared torácica). No se ha evaluado de manera prospectiva, no randomizada la utilidad de la RMN en el estadiaje o impacto en la toma de decisiones terapéuticas en cáncer de mama. Un estudio retrospectivo sugirió un beneficio en los resultados⁴² mientras que otro estudio no mostró beneficio.⁴³ Una revisión sistemática⁴¹ documentó que el estadiaje con RMN de mamas cambió el tratamiento quirúrgico en 7.8% a 3.3% de mujeres.⁴¹ Sin embargo, en esos análisis no se pueden demostrar diferencias en los resultados. No se deberá negar a los pacientes la opción de terapia de conservación de la mama basado solo en los hallazgos de RMN en ausencia de una muestra de tejido.

Estudios adicionales de estadiaje incluyen el escaneo óseo o estudios de imágenes del abdomen usando la tomografía, ultrasonido o RMN son opcionales. Esos estudios no están indicados en pacientes con enfermedad en estadio I si no hay signos/síntomas de enfermedad metastásica, tampoco son necesarios en muchos otros pacientes con cáncer de mama en estadio temprano.⁴⁴ El escaneo óseo Radionclide y la imagen abdominal con tomografía, ultrasonido o RMN son típicamente indicados en pacientes con signos y síntomas relacionadas al hueso o abdomen (por ejemplo., escaneo óseo si la fosfatasa alcalina está elevada, escaneo abdominal si la función hepática es anormal) o en

enfermedad T3N1M0 (categoría 2B para el escaneo óseo en la enfermedad T3N1M0). Estas recomendaciones son apoyadas por un estudio que evalúa pacientes nuevos diagnosticados con cáncer de mama, evaluados con escaneo óseo, ultrasonido del hígado y radiografía de tórax.⁴⁵ Las metástasis fueron identificadas por escaneos óseos en 5.1%, 5.6% y 14% de pacientes con enfermedad en estadio I, II y III, respectivamente y no se ha detectado evidencia de metástasis por ultrasonido en hígado o radiografía de tórax en pacientes con enfermedad en estadio I ó II.

El panel está en contra del uso de la tomografía de emisión de positrones (PET) o PET/CT en el estadiaje de estos pacientes. La recomendación en contra del uso del PET es debido a la alta tasa de falsos negativos en la detección de lesiones que son pequeñas (< 1cm) y/o de bajo grado, la sensibilidad relativamente baja para la detección de metástasis ganglionar axilar, la baja probabilidad de que los pacientes tengan enfermedad metastásica detectable, y las altas tasas de falsos positivos.⁴⁵⁻⁵¹

Junto con el RE y el RP, la determinación del estado HER2 para cánceres de mama invasivos diagnosticados de novo está especificada en la guía. El estado puede ser evaluado midiendo el número de copias del gen HER2 (fluorescencia de la hibridación in situ [FISH]), o por un método complementario en el cual la cantidad de los receptores de superficie de la célula HER2 sea evaluado (inmunohistoquímica [IHC]).⁵² El United States Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado cinco métodos para determinar el estado del HER2 en los tumores del cáncer de mama. Estos métodos incluyen: 1) La prueba Herceptest® por IHC (DAKO, Glostrup, Dinamarca)⁵³; 2) IHC Pathway® HER2 test (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ)⁵⁴; 3) INFORM® HER2 FISH test (Ventana Medical System)⁵⁵; 4) PathVysion® HER2 FISH test (Vysis, Downers Grove, IL)⁵⁶; 5) SPOT-Light® HER2 CISH test, (Invitrogen, Carmarillo, CA)⁵⁷ aunque las modificaciones de estos métodos están actualmente en uso en muchos laboratorios de patología. La precisión de las pruebas para HER2 usadas en la práctica clínica es una preocupación mayor y los resultados de muchos estudios han mostrado falsos positivos⁵⁸⁻⁶² y falsos negativos⁵⁸⁻⁶³ en las pruebas comunes para HER2. Task Force ha revisado este tema y las recomendaciones en las pruebas para HER2 en cáncer de mama⁶⁴ las cuales están resumidas en la guía. El panel considera una prueba de IHC

o FISH, como métodos aceptables para hacer la determinación inicial del estado HER2 del tumor, estas pruebas han sido validadas y muestran ser al menos un 95% concordantes con otros métodos validados. Se requiere la evidencia para evaluar la concordancia en un 95% entre la prueba para HER2 usada y un método complementario validado que evalúe HER2. Los cánceres de mama son clasificados como HER2 positivos si se demuestra la amplificación del gen de HER2 por un método FISH o tienen un puntaje de 3+ por un método de IHC. Las estrategias para evaluar los tumores borderline o con estado HER2 indeterminado (por ejemplo, puntajes FISH [Pathvysion®] de 1.8-2.2 genes HER2/cromosoma 17/célula, puntaje FISH [INFORM®] mayor a 4 pero menor de 6 genes HER2/célula por, o puntajes de 2+ por IHC) son descritos en la guía. Las pruebas para evaluar HER2 deberán ser hechas solamente en laboratorios acreditados que lleven a cabo estas pruebas.

Además, estos laboratorios deberán tener pruebas estandarizadas de evaluación del HER2, así como programas para evaluar periódicamente la pericia del personal que realiza las pruebas para HER2. Los reportes deben proveer información del sitio del tumor, tipo de espécimen, tipo histológico, método y tiempo de fijación, bloque examinado; el método de evaluación del HER2 utilizado, los resultados de la validación y los estudios de concordancia de los métodos de evaluación del HER2 utilizados en ese laboratorio, así como otras informaciones acerca de los métodos de control de calidad del laboratorio. Los médicos deberán estar familiarizados con la significancia de estos criterios cuando hacen recomendaciones clínicas para un paciente en particular.

Un panel conjunto del ASCO y CAP recientemente han hecho una guía para evaluación del HER2 la cual es completamente consistente con las recomendaciones dadas por el NCCN, pero también provee recomendaciones detalladas para la realización un programa de aseguramiento de calidad para la acreditación de laboratorios del CAP.⁶⁵ El Panel aprueba la acreditación del CAP para los laboratorios de anatomía patológica que hacen evaluaciones del HER2”.

Una determinación del estado HER2 en el tumor es recomendado para determinar el pronóstico en pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar.⁶⁶ El estado del HER2 también provee la

información predictiva basal usada en la selección de la terapia adyuvante/neoadyuvante óptima y en la selección de la terapia para la enfermedad metastásica o recurrente (categoría 1). Por ejemplo, un análisis retrospectivo ha demostrado que la terapia adyuvante basada en antraciclínicos es superior a la quimioterapia adyuvante no basado en antraciclínicos en pacientes con tumores HER2 positivos.⁶⁷⁻⁷¹ y que la dosis de la doxorubicina puede ser importante en el tratamiento de tumores HER2 positivos.⁷² Sin embargo, la evidencia prospectiva de la utilidad predictiva del estado HER2 en estadios clínicos tempranos⁷³⁻⁷⁶ y cáncer de mama metastásico⁷⁷⁻⁷⁹ está disponible actualmente solamente para terapias que contienen trastuzumab.

El estado RE y RP del tumor está normalmente determinada por la evaluación por IHC. Aunque este método es considerado confiable cuando es hecho por personal experimentado, ha habido un número de reportes que indican que la confiabilidad de las determinaciones de RE y RP pueden variar ampliamente de un laboratorio a otro.⁸⁰⁻⁸² Esas diferencias entre los laboratorios pueden ser atribuidas a las diversas metodologías y esquemas de interpretación usados para evaluar el estado hormonal en el tumor.

Tratamiento local-regional

Un número de ensayos randomizados documentan que la mastectomía con disección ganglionar axilar es equivalente a la terapia conservadora de la mama con tumorectomía, disección axilar e irradiación total de la mama, así como el tratamiento primario de la mama para la mayoría de mujeres con cánceres de mama en estadio I y II (categoría 1).⁸³⁻⁸⁶ Cuando se hace una terapia conservadora de la mama con tumorectomía y radioterapia, el Panel encuentra que los datos son inadecuados para apoyar el uso de radioterapia parcial a la mama fuera de un ensayo clínico prospectivo de alta calidad.⁸⁷ El Panel recomienda la irradiación completa a la mama para incluir la mayoría del tejido de la mama; la irradiación a la mama deberá ser hecha basada en un planeamiento por tomografía hasta el límite de exposición a la irradiación del corazón y pulmones, y para asegurar una adecuada cobertura del tumor primario y del sitio quirúrgico. El acuíñamiento del tejido, seguida de planeamiento por segmentos (paso y disparo), o radioterapia de intensidad modulada (IMRT) son recomendados.⁸⁸ Las

programaciones de dosis/fracción ya sea de 50 Gy en 25 fracciones por 35 días o 42.5Gy en 16 fracciones por 22 días han sido evaluados prospectivamente y son comparables con respecto a SLE y sobrevida global en un estudio de mujeres con cáncer de mama en estadio temprano con ganglios negativos con una mediana de seguimiento de 69 meses.⁸⁹ Los estudios randomizados han demostrado una disminución de recurrencias en la mama con la adición de un “boost” (por fotones, braquiterapia o haz de electrones) al lecho tumoral.^{90,91} La reducción relativa del riesgo de recurrencia local con la adición de un “boost” es similar entre los distintos grupos de edad (de ≤ 40 a > 60 años) mientras que la ganancia absoluta en el control local es mayor en los pacientes más jóvenes. Hay un beneficio demostrado que favorece al boost en pacientes con ganglios axilares positivos, invasión linfovascular o márgenes estrechos. Por ejemplo, un subgrupo de análisis de un ensayo EORTC incluye sólo esos pacientes (1724 pacientes fuera del total de 5318 pacientes) para los cuales, la revisión de los márgenes del tumor en la central de patología estuvo disponible y demostraron que la tasa de recaída a 10 años fue significativamente menor cuando las mujeres con márgenes positivos recibieron un “boost” (4% vs 13%; $P=0.0001$). Sin embargo, un “boost” no disminuyó significativamente la tasa de recaída en el grupo con márgenes negativos.⁹² Además, el Panel recomienda considerar el uso de un boost después de la irradiación completa de la mama post-tumorectomía.

El uso de la terapia conservadora de la mama está absolutamente contraindicada para pacientes que hayan recibido una irradiación previa a dosis moderada a alta a la mama o a la pared torácica, pacientes embarazadas que podrían requerir radioterapia durante la gestación, pacientes que tienen sospecha de enfermedad difusa o micro calcificaciones de apariencia maligna en la mamografía, pacientes que tienen una enfermedad esparcida que no puede ser incorporada en una escisión local a través de una incisión simple con un resultado cosmético satisfactorio, o tienen márgenes patológicos positivos. Los pacientes con un margen patológicamente positivo deberán hacerse re-escisiones para alcanzar un margen patológico negativo. Si los márgenes se mantienen positivos después de la re-escisión (es), se requerirá de una mastectomía para un control local óptimo de la enfermedad. Para evaluar adecuadamente los márgenes

luego de una tumorectomía, el Panel recomienda que los especímenes quirúrgicos pueden ser orientados de tal manera que el patólogo provea descripciones del grosor y el estado microscópico de los márgenes, la distancia, orientación y tipo de tumor (invasivo o DCIS) en relación al margen más cercano.

Las contraindicaciones relativas de la terapia conservadora de la mama incluyen enfermedad activa del tejido conectivo que comprometa la piel (especialmente escleroderma y lupus), tumores mayores de 5cm (categoría 2B), y márgenes patológicos focalmente positivos. Estos pacientes con márgenes patológicos focalmente positivos que no irán a re-escisión deberán ser considerados para una mayor dosis en el boost al lecho tumoral.

Muchos estudios en mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos tratados con terapia conservadora de la mama han identificado a la edad joven como un predictor significativo del incremento de la probabilidad de recurrencia tumoral de la mama ipsilateral luego de una cirugía conservadora o mastectomía.⁹³⁻⁹⁵ Factores de riesgo, como una historia familiar de cáncer de mama o una predisposición genética para cáncer de mama (por ejemplo., *BRCA 1/2* u otra mutación), existen más en la población de mujeres jóvenes con cáncer de mama, por lo tanto confunden las contribuciones independientes de la edad y tratamiento en los resultados clínicos.⁹⁶ Los resultados de sobrevida en mujeres jóvenes con cáncer de mama que reciben terapia conservadora de la mama o mastectomía son similares.⁹⁷ El Panel recomienda que las mujeres con cáncer de mama que sean ≤ 35 años o pre menopáusicas y portadoras de una mutación conocida en *BRCA 1/2* consideren las estrategias para la reducción de riesgo de la Guía NCCN de Reducción de Riesgo en Cáncer de Mama y la Guía NCCN de Evaluación de Alto Riesgo Genético/Familiar.

La irradiación completa de la mama como un componente de la terapia conservadora de la mama no siempre es necesaria en pacientes seleccionadas de 70 años de edad o mayores. En un estudio de mujeres con estadio clínico I, con cáncer de mama con RE positivos, que tenían 70 años de edad o mayores en el momento del diagnóstico, fueron randomizadas a recibir tumorectomía con radiación de completa de la mama o tumorectomía sola, ambas con tamoxifeno por 5 años. Las tasas

Guías de Práctica Clínica:

Cáncer de Mama

de recurrencia loco-regional fueron del 1% en el grupo de tumorectomía, radiación y tamoxifeno, y del 4% en el grupo de tumorectomía más tamoxifeno. No hubieron diferencias en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad o necesidad de mastectomía.⁹⁸ Estos resultados fueron confirmados en un análisis actualizado de este estudio con una mediana de seguimiento de 8.2 años.⁹⁹ Resultados similares fueron obtenidos en otro estudio de diseño similar.¹⁰⁰ La guía permite el uso de cirugía conservadora de la mama (se requiere de margen patológicamente negativo) más tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa sin la irradiación de la mama en mujeres de 70 años o más con ganglios clínicamente negativos y cáncer de mama con RE positivos (categoría 1 con tamoxifeno; categoría 2A con un inhibidor de aromatasa).

Si se indica quimioterapia adyuvante luego una cirugía conservadora de la mama, la irradiación deberá ser dada después que la quimioterapia sea completada.¹⁰¹ La radioterapia conservadora de la mama puede ser dada concurrentemente con CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo), pero el metotrexate deberá ser suspendido durante la radiación o limitado a una o no más de 2 dosis concurrente con la radiación. Se ha demostrado que la quimioterapia CMF concurrente con la radiación disminuye el resultado cosmético de la terapia conservadora de la mama en algunos, pero no en todos los estudios.¹⁰²⁻¹⁰⁴ La guía incluye una recomendación para la irradiación de los ganglios linfáticos regionales en pacientes tratados con cirugía conservadora de la mama en situaciones similares a las recomendadas en pacientes tratados con irradiación de ganglios linfáticos regionales post-mastectomía; discusión subsecuente; Principios de Radioterapia.

La Guía NCCN de Tratamiento de Cáncer de mama incluye una guía para el estadiaje quirúrgico de la axila para los estadios I, IIA y IIB en cáncer de mama. Una típica mujer con estadio clínico I ó II de cáncer de mama requiere una evaluación patológica del estado de los ganglios linfáticos axilares.

El desarrollo del mapeo del ganglio centinela y la resección en el estadiaje quirúrgico de la axila es recomendado por el Panel como el método preferido para evaluar el estado patológico de los ganglios

linfáticos axilares para pacientes con estadio I ó II de cáncer de mama^{35, 105-112}. Esta recomendación es apoyada por los resultados de los ensayos clínicos randomizados recientes que muestran la disminución en la morbilidad en el brazo y el hombro (por ejemplo, dolor, linfedema y pérdida sensorial) en pacientes con cáncer de mama en los que se lleva a cabo una biopsia del ganglio centinela comparado con los pacientes en los que se hace una disección ganglionar axilar estándar.^{111, 1113} No hay diferencias significativas en la eficacia del ganglio linfático centinela o de la disección nivel I y II en determinar la presencia o ausencia de metástasis en ganglios axilares en esos estudios. Sin embargo, no todas las mujeres son candidatas para la resección del ganglio centinela. Es obligatorio la disponibilidad de un equipo experimentado en la realización del ganglio centinela para la disección y el uso de este.^{114, 115} Las mujeres que tengan enfermedad en estadio I ó II y que no tengan acceso inmediato a un equipo experimentado en ganglio centinela deberán ser consideradas para derivar a un grupo experimentado en ganglio centinela para el tratamiento quirúrgico definitivo de la mama y del estadiaje ganglionar axilar. Asimismo, los candidatos potenciales para el mapeo del ganglio centinela y su extirpación deberán tener ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos, una biopsia core negativa o punción aspiración con aguja fina (PAAF) de algún (os) ganglio (s) linfático (s) axilar (es) clínicamente sospechoso (s). Si el ganglio centinela no puede ser identificado o es positivo para metástasis, se deberá hacer una disección ganglionar axilar formal (categoría 2A) o administrar irradiación axilar (categoría 2B). La técnica óptima para la irradiación axilar no está establecida en los estudios, pero los ganglios axilares pueden ser incluidos en los campos tangenciales de la mama. Si el mapeo identifica los ganglios centinela en la cadena mamaria interna, la extirpación del ganglio mamario interno es considerado opcional (categoría 3). En muchas instituciones, los ganglios centinela son evaluados por la presencia de metástasis por ambos, tinción H&E e IHC de citoqueratina. La significancia clínica de un ganglio linfático que es negativo en una tinción con H&E pero positivo con IHC con citoqueratina no está clara. Debido a que los datos de los ensayos clínicos e históricos en las cuales las decisiones del tratamiento están basados en la tinción H&E, el panel cree que las decisiones del tratamiento actual deberían hacerse basados solamente en la tinción H&E (categoría 3). En la situación inusual en la

cual la tinción H&E es equívoca, la confiabilidad en los resultados de citoqueratina por IHC es razonable.

La disección axilar de nivel I ó II es un estudio apropiado de estadiaje en mujeres con cáncer de mama invasivo. Aunque la opción del mapeo del ganglio centinela y la extirpación es preferida por el Panel sobre la disección de ganglios linfáticos a manera de un estadiaje ganglionar inicial en mujeres con cáncer de mama en estadio I ó II clínicamente con ganglios negativos, no es un replazo obligatorio para la disección axilar de nivel I y II. La disección ganglionar axilar está indicada en mujeres en las que se ha encontrado un compromiso de ganglios linfáticos axilares en la extirpación del ganglio centinela. La disección axilar tradicional de nivel I y II requiere que al menos 10 ganglios linfáticos sean provistos para una evaluación patológica y proveer un estadiaje preciso de la axila.^{116, 117} La disección axilar deberá ser extendida para incluir los ganglios del nivel III sólo si se encuentra enfermedad grosera en los ganglios de los niveles I y II.

Además, con la ausencia de datos definitivos que demuestren mejora en la sobrevida con la disección de ganglios axilares o la resección del ganglio centinela, estos procedimientos pueden ser considerados opcionales en pacientes que tienen tumores particularmente favorables, pacientes cuya selección de la terapia sistémica adyuvante no afecta los resultados del procedimiento, pacientes de la tercera edad y en pacientes con condiciones co-mórbidas serias. Las mujeres que no tienen disección axilar o irradiación a los ganglios axilares están en alto de riesgo para la recurrencia en los ganglios ipsilaterales.¹¹⁸ Las mujeres que han sido sometidas a mastectomía son candidatas apropiadas para la reconstrucción de la mama.

Quimioterapia pre-operatoria en tumores grandes de estadio clínico IIA, IIB y tumores T3N1M0

Se deberá de considerar la quimioterapia pre operatoria en mujeres con estadio clínico IIA, IIB con tumores grandes y tumores T3N1M0 que cumplan con los criterios para terapia conservadora de la mama excepto por el tamaño tumoral y quienes deseen tener una terapia conservadora de la mama. En los ensayos clínicos disponibles con quimioterapia pre-operatoria, las biopsias previas al tratamiento han

sido limitadas a la biopsia con aguja core o citología por aspiración con aguja fina. Por lo tanto, en pacientes que recibirán quimioterapia pre-operatoria, deberá realizarse la biopsia con aguja core del tumor y la localización del lecho tumoral para el manejo quirúrgico posterior. Para los pacientes con ganglios axilares clínicamente negativos, la biopsia del ganglio centinela puede considerarse. Para aquellos con ganglios linfáticos axilares clínicamente sospechosos, el Panel recomienda considerar una biopsia core o BAAF de esos ganglios, junto con una biopsia del ganglio centinela si la biopsia resulta negativa.¹¹⁹ La quimioterapia pre-operatoria no esta indicada a menos que el cáncer de mama este confirmado. Los estudios de estadiaje recomendados están señalados en la guía e incluyen una evaluación física y de la historia clínica, hemograma completo con conteo plaquetario, pruebas de función hepática, mamografía bilateral diagnóstica (con ultrasonido cuando sea necesario), revisión patológica y la determinación de RE/RP del tumor y estado HER2. La RMN de mamas, escaneo óseo y los estudios de imágenes en abdomen son opcionales a menos que el paciente sea sintomático o basado en otras evaluaciones anormales o exámenes de estadiaje sospechosos; se recomienda imágenes del tórax si hay síntomas respiratorios.

Las guías actuales mencionan que la resección del ganglio centinela antes de la quimioterapia pre-operatoria es la opción preferida para el estadiaje axilar quirúrgico en aquellas mujeres con axila ipsilateral clínicamente negativa. Si el ganglio centinela es histológicamente negativo, puede considerarse la omisión de la disección axilar en el momento de la terapia quirúrgica local. Si el ganglio centinela es histológicamente positivo, la disección axilar nivel I y II deberá realizarse en el momento de la terapia quirúrgica definitiva. Si no se hace una extirpación del ganglio centinela en antes de la quimioterapia, deberá hacerse una disección axilar de nivel I y II (categoría 2A) o extirpación del ganglio centinela (categoría 3) (con disección axilar nivel I y II si el ganglio centinela es positivo) en el momento de la terapia quirúrgica definitiva. El Panel generalmente recomienda una extirpación del ganglio centinela en la pre-quimioterapia porque provee información adicional para guiar las decisiones en el tratamiento local y sistémico. En el momento que se realiza la extirpación del ganglio centinela después de la administración de quimioterapia pre-operatoria, ambos, el estadiaje clínico pre-quimioterapia y el estadiaje

patológico ganglionar post quimioterapia deberán ser usados para determinar el de riesgo de recurrencia local. La comunicación cercana entre los miembros del equipo multidisciplinario, incluyendo al patólogo, es particularmente importante cuando cualquier se planea cualquier estrategia de tratamiento que involucra a la quimioterapia pre-operatoria.

En algunos pacientes, la quimioterapia pre-operatoria resulta en respuesta que hace posible una terapia conservadora de la mama. Debido a que las respuestas clínicas completas o casi completas son comunes, el uso de clips percutáneos colocados bajo guía mamográfica o de ultrasonido u otro método de ayuda de localización del volumen tumoral pre-quimioterapia para facilitar la resección post-quimioterapia del área original del tumor. Los resultados del ensayo NSABP B-18 muestran que las tasas de conservación de la mama son más altas después de la quimioterapia pre-operatoria.¹²⁰ Sin embargo, la quimioterapia pre-operatoria no ha mostrado una ventaja en sobrevida específica a la enfermedad con respecto a la quimioterapia adyuvante post-operatoria en pacientes con tumores en estadio II. NSABP B-27 es un ensayo randomizado de fase III a 3 brazos de mujeres con cáncer de mama invasivo tratados con quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida (AC) pre-operatoria por 4 ciclos seguido por solo terapia local, AC pre-operatorio seguido por docetaxel pre-operatorio por 4 ciclos seguido por una terapia local, o AC seguido por una terapia local seguido por 4 ciclos de docetaxel post-operatorio. Los resultados de este estudio que involucraron 2411 mujeres documentó que había una tasa más alta de respuesta patológica completa en el momento de la terapia local en pacientes tratadas en el pre-operatorio con 4 ciclos de AC seguido por 4 ciclos de docetaxel versus 4 ciclos de AC pre-operatorio. La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global no han mostrado ser superiores luego del tratamiento con docetaxel en B-27.¹²¹ Una ventaja en sobrevida libre de enfermedad fue observada (hazard ratio 0.71; 95% IC, 0.55-0.91; P=0.007) favoreciendo al docetaxel pre-operatorio versus el post-operatorio en el subgrupo de pacientes que experimentan una respuesta clínica parcial al AC.

Un número de regímenes de quimioterapia han sido estudiados como quimioterapia pre-operatoria en el escenario neoadyuvante. El Panel

crea que los regímenes recomendados en el tratamiento adyuvante pueden considerarse apropiados en la quimioterapia pre-operatoria. En mujeres con tumores HER2-positivos tratados con quimioterapia neoadyuvante, la adición del trastuzumab neoadyuvante al paclitaxel seguido por FEC fue asociado a un incremento en la tasa de respuesta completa de 26% a 65.2% (P=0.016).¹²²

Entonces, la incorporación del trastuzumab en los regímenes de quimioterapia neoadyuvante es importante en los tumores HER-2 positivos.

Muchos ensayos randomizados han evaluado el valor de la terapia hormonal neoadyuvante en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama con RE positivos. Estos estudios han comparado generalmente las tasas de respuesta objetiva y las tasas de cirugía conservadora de la mama ante el tratamiento con tamoxifeno, anastrozol más tamoxifeno o letrozole. Estos estudios demuestran consistentemente que el uso de anastrozol o letrozol sólo dan tasas superiores de cirugía conservadora de la mama y usualmente respuesta objetiva.^{123,124} En base a estos ensayos, la terapia hormonal pre-operatoria con un inhibidor de aromatasa es una opción en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con enfermedad con receptores hormonales positivos.

Si el tumor responde a la quimioterapia pre-operatoria, La tumorectomía más (si el estadiaje con ganglio centinela en la pre-quimioterapia no fue realizado o fue positivo) la disección ganglionar axilar (categoría 2A) o (si no se ha hecho el estadiaje ganglionar axilar pre-quimioterapia) el procedimiento del ganglio centinela (categoría 3) puede ser considerado si se cuentan con los criterios para una terapia conservadora de la mama. Si se realizó un procedimiento del ganglio centinela en la pre-quimioterapia y el ganglio centinela fue patológicamente negativo, entonces no es necesario el estadiaje ganglionar axilar. Si se realizó el procedimiento del ganglio centinela en la pre-quimioterapia y el ganglio centinela fue positivo, entonces deberá hacerse una disección ganglionar axilar nivel I/II. La cirugía deberá seguirse de una quimioterapia individualizada como el uso de taxanos (categoría 2B) si todo el curso de la quimioterapia planeada no fue administrada en el pre-operatorio, así como la irradiación ganglionar regional y de la mama. El consenso del Panel es que no hay rol

para la quimioterapia post-operatoria si todo el curso de la quimioterapia estándar se ha completado en el pre-operatorio. Si después de varios ciclos de quimioterapia pre-operatoria, el tumor no responde, la respuesta es mínima, o la enfermedad progresa en cualquier punto, deberá considerarse una quimioterapia alternativa, seguido de una terapia local, usualmente una mastectomía más una disección axilar, con o sin reconstrucción de la mama. El tratamiento post-operatorio para estos pacientes consiste en quimioterapia individualizada, y terapia hormonal en mujeres con tumores con RE y/o RP positivos. Se deberá completar la terapia con trastuzumab hasta un año si el tumor es HER-2 positivo (categoría 1). Se deberá recibir radiación a la pared torácica y los ganglios linfáticos supraclaviculares. ver los Principios de Radioterapia. La inclusión de los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna en los campos de radioterapia pueden ser considerados, pero esta recomendación genera controversia sustancial entre los miembros del Panel (categoría 3). La radioterapia post mastectomía en los pacientes con tumores T2N0M0 puede ser considerada opcional. La capecitabina puede ser administrada como un radiosensibilizador para los pacientes que estén en alto de riesgo de recurrencia local (categoría 2B). La terapia hormonal y el trastuzumab pueden ser administrados como radiosensibilizadores, el trastuzumab puede ser dado concurrentemente.

Radioterapia después de la mastectomía

Enfermedad con ganglio (s) positivo (s)

Tres ensayos randomizados han demostrado que la ventaja en supervivencia libre de enfermedad y global es conferida por la adición de la irradiación a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales en mujeres con ganglios axilares positivos después de la mastectomía y la disección ganglionar axilar.¹²⁵⁻¹²⁹ En estos ensayos, no sólo la pared torácica ipsilateral es irradiada sino que también los ganglios linfáticos loco-regionales. Estos estudios sin embargo, contrastan con otros estudios, incluyendo un ensayo randomizado de una institución del NCCN donde no pudieron demostrar una ventaja en supervivencia global con irradiación a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales luego de una mastectomía. No obstante, basado en los estudios que demuestran una ventaja en supervivencia con la irradiación a la pared

torácica y a los ganglios linfáticos regionales luego de una mastectomía en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, las guías actuales sugieren la irradiación post mastectomía en mujeres con 4 o más ganglios linfáticos positivos y considerar seriamente la irradiación post mastectomía en mujeres con 1-3 ganglios linfáticos axilares positivos. Dos análisis retrospectivos han dado alguna evidencia del beneficio de la radioterapia previa a la mastectomía.^{131, 132} Sin embargo, el Panel recomienda que las decisiones relacionadas a la administración de la radioterapia en pacientes que reciban quimioterapia neoadyuvante deberán realizarse en base a las características del tumor, independientemente de la respuesta del tumor a la quimioterapia pre-operatoria (por ejemplo., RT es recomendado en pacientes con enfermedad clínica en estadio III y una respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante).

Para mujeres con 1 a 3 ganglios linfáticos axilares comprometidos, el Panel recomienda considerar la irradiación de la pared torácica y el área supraclavicular después de la quimioterapia (categoría 1), teniendo en cuenta la posibilidad de inclusión del campo de la cadena mamaria interna ipsilateral (categoría 3). La recomendación para la irradiación de la pared torácica y región supraclavicular en mujeres con compromiso de 1-3 ganglios linfáticos axilares generó controversia sustancial entre los miembros del Panel. El uso de la irradiación ganglionar regional es apoyada por un análisis de subgrupos de los estudios del Danish Breast Cancer Collaborative Group.¹³³ En este análisis, un beneficio sustancial en supervivencia se asoció a la radioterapia post mastectomía en mujeres con 1 a 3 ganglios linfáticos axilares comprometidos. Algunos miembros del Panel creen que la irradiación de la región supraclavicular y de la pared torácica deberán ser usados rutinariamente luego de la mastectomía y la quimioterapia en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, otros miembros del Panel creen que la radioterapia puede ser considerada en este grupo pero no deberá ser obligatoria, ya que hay estudios que no muestran una ventaja. Es una situación inusual en la cual una evidencia de alto nivel (categoría 1) existe pero es contradictoria.^{84, 126, 127, 129, 133} Las mujeres con 1 a 3 ganglios axilares comprometidos y con tumores mayores a 5cm o tumores con márgenes patológicos positivos post-mastectomía deberán recibir radioterapia a la pared torácica y áreas supraclaviculares luego de la quimioterapia

(categoría 1) pudiendo considerar la inclusión del campo de la cadena mamaria interna ipsilateral (categoría 3).

Hay un desacuerdo considerable con respecto a la inclusión del campo de la cadena mamaria interna ipsilateral. Algunos miembros del Panel creen que la irradiación de la cadena mamaria interna no es necesaria y puede producir morbilidad. La irradiación de la cadena mamaria interna no ha sido señalada como un factor independiente en la disminución de la recurrencia. Otros creen que los ganglios de la cadena mamaria interna deberían ser incluidos en los campos de irradiación, como los usados en los estudios que mostraron una ventaja en post-mastectomía, radioterapia post-quimioterapia. Por lo tanto, esta recomendación es identificada como categoría 3.

Las mujeres con 4 o más ganglios axilares positivos presentan un de riesgo aumentado de recurrencia loco-regional de la enfermedad. Se recomienda el uso de radioterapia a la pared torácica y a los ganglios linfáticos regionales luego de la mastectomía o de la quimioterapia (categoría 1). El uso de irradiación profiláctica a la pared torácica reduce sustancialmente el riesgo de recurrencia local.⁸⁴ Otra vez, hubo un desacuerdo sustancial entre los miembros del Panel con respecto a la inclusión de la cadena mamaria interna ipsilateral (categoría 3).

La irradiación post-mastectomía deberá hacerse usando un planeamiento por tomografía para asegurar una dosis de radiación reducida al corazón y los pulmones. La radiación recomendada es 50Gy en fracciones de 1.8-2.0 Gy a la pared torácica ipsilateral, cicatriz de mastectomía, y sitios de drenaje. Puede darse un “boost” adicional a la cicatriz de la mastectomía (por ejemplo., 2 Gy fraccionados en 5 dosis, típicamente con haz de electrones). La dosis de radiación a los ganglios linfáticos regionales es 50 Gy en fracciones de 1.8-2.0 Gy.

Enfermedad con ganglios negativos

Las características que predicen una alta tasa de recurrencia local en tumores con ganglios negativos incluyen los tumores primarios mayores de 5cm y cercanos a este tamaño (menos de 1mm) o márgenes patológicos positivos. La irradiación a la pared torácica es recomendada para estos pacientes.¹³⁴ se evaluará la irradiación al

área supraclavicular ipsilateral (categoría 2B) y a los ganglios de la cadena mamaria interna ipsilaterales (categoría 3), especialmente en pacientes con evaluación axilar inadecuada o invasión linfovascular extensa. La radioterapia post-mastectomía no se recomienda en pacientes con márgenes negativos, tumores de 5 cm o menores y en ganglios linfáticos axilares negativos. El Panel recomienda que las decisiones relacionadas a la administración de la radioterapia en pacientes que reciben quimioterapia pre-operatoria deberá hacerse en base a las características el tumor antes de la quimioterapia pre-operatoria sin importar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Reconstrucción de la mama

Reconstrucción de mama luego de la mastectomía

Un número de factores deben considerarse al tomar la decisión de reconstruir la mama luego de una mastectomía. Primero, hay varios tipos de reconstrucción de la mama. Estos incluyen la reconstrucción usando implantes, tejidos autólogos, o ambos, implantes y tejidos autólogos. La reconstrucción con implantes consiste típicamente en colocar un implante expansor debajo del pectoral mayor, una serie de expansiones, seguido por el reemplazo del expansor por un implante permanente debajo del pectoral mayor. Existe diversas técnicas disponibles para la ejecución de la reconstrucción autóloga usando varias combinaciones de músculo, grasa y piel de diferentes zonas donadoras. La decisión respecto al tipo de reconstrucción a utilizar incluye las preferencias del paciente, el hábito corporal, historia de consumo de cigarrillos, comorbilidades, posibilidad de irradiación y del expertise y la experiencia del equipo que realizará la reconstrucción. Para muchos pacientes, la reconstrucción puede realizarse como un procedimiento inmediato bajo la misma anestesia de la mastectomía. La reconstrucción es un procedimiento opcional que no afecta la probabilidad de recurrencia o muerte, pero está asociado con una mejor calidad de vida en muchos pacientes.

Cuando se planea una reconstrucción de la mama luego de una mastectomía, una evaluación prospectiva cercana y la colaboración entre los miembros del equipo de tratamiento del cáncer de mama es esencial incluir a ambos, los cirujanos reconstructivos y oncológicos, así como a los otros miembros del equipo multidisciplinario.

Reconstrucción de la mama luego de cirugía conservadora de mama

Los temas relacionados a la reconstrucción de la mama también incluyen a las mujeres que tienen o hayan tenido una tumorectomía, particularmente en situaciones donde el defecto quirúrgico es grande y/o espera ser cosméticamente insatisfactorio. El campo en evolución de la cirugía oncoplástica incluye el uso de técnicas de “desplazamiento de volúmenes” realizadas en conjunto a una mastectomía parcial grande.¹³⁵ Los procedimientos oncoplásticos de desplazamiento de volúmenes combinan la remoción de las grandes regiones del tejido de la mama (típicamente diseñado para conformar al cáncer distribuido por segmentos en la mama) con técnicas de “mastopexia” en los cuales los tejidos de la mama remanente son levantados juntos dentro de la envoltura de la mama para llenar el defecto quirúrgico resultante y así evitar una deformación significativa de la mama. Las técnicas de desplazamiento de volúmenes son generalmente realizadas durante el mismo acto operatorio de la tumorectomía conservadora de la mama por el mismo cirujano que hace la resección del cáncer.^{136,137}

Las ventajas de las técnicas oncoplásticas de desplazamiento de volúmenes son que permiten la remoción de regiones más grandes de tejido mamario, y de esta manera alcanzar márgenes quirúrgicos más amplios alrededor del cáncer, al mismo tiempo que preservan mejor la forma natural y apariencia de la mama que las resecciones estándar de la mama.¹³⁸ Las limitaciones de las técnicas de desplazamiento de volúmenes incluyen la falta de estandarización del procedimiento entre los centros, la ejecución en un número limitado de centros en los Estados Unidos y la posible necesidad de una mastectomía subsecuente si los márgenes patológicos son positivos cuando las intenciones de conservar la mama son consideradas imprácticas o irreales. Sin embargo, el consenso del Panel es que estos temas deberán ser considerados previo a la cirugía para mujeres que son más proclives a tener defectos quirúrgicos que no logren obtener un resultado cosmético satisfactorio y para las mujeres que hayan tenido una tumorectomía y no estén satisfechas con el resultado cosmético, entonces se deberá ofrecer una consulta con cirugía plástica para planificar la reparación de los defectos de la mama resultante.

Finalmente, es importante notar que el enfoque primario deberá ser el

tratamiento del tumor y ese tratamiento no deberá verse afectado cuando se hagan las decisiones con respecto a la reconstrucción de la mama.

Terapia sistémica adyuvante

Después del tratamiento quirúrgico, la terapia sistémica adyuvante deberá considerarse. Los resultados publicados por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group en su análisis sobre la poliquimioterapia adyuvante y tamoxifeno muestran reducciones convincentes en la razón de la probabilidad de recurrencia y muerte en todos los grupos etarios debajo de los 70 años para la poliquimioterapia y todos los grupos de edad para el tamoxifeno.² Además, para los menores de 70 años, las guías actuales recomiendan la terapia adyuvante sin considerar la edad del paciente (categoría 1). La decisión de usar terapia sistémica adyuvante requiere evaluar y balancear los riesgos de recurrencia de la enfermedad con la terapia local sola, la magnitud del beneficio de aplicar terapia adyuvante, la toxicidad de la terapia y las comorbilidades.^{139,140} El proceso de toma de decisiones involucra al equipo a cargo del cuidado de la salud del paciente y al paciente.

Estimando el de riesgo de recaída o muerte y los beneficios del tratamiento sistémico

Un número de factores pronósticos predicen la recurrencia futura o probabilidad muerte por cáncer de mama. Los factores pronósticos más fuertes son la edad del paciente, comorbilidades, tamaño tumoral, grado del tumor, número de ganglios axilares comprometidos y posiblemente el estado HER2 del tumor. Los algoritmos han sido publicados estimando las tasas de recurrencia¹³⁹ y un modelo computarizado validado (Adjuvant! Online; www.adjuvantonline.com), esta herramienta está disponible para estimar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a 10 años que incorpore todos los factores pronósticos descritos anteriormente excepto el estado HER2 del tumor.^{140,141} Esas herramientas ayudan al médico a estimar objetivamente los resultados sólo con el tratamiento y también asiste en estimar los beneficios absolutos esperados de la terapia hormonal sistémica adyuvante y la quimioterapia. Estos estimados pueden ser usados por el médico y el paciente en su toma de decisiones compartidas con respecto a las toxicidades, costos y beneficios de la terapia sistémica adyuvante.¹⁴²

El uso de las tecnologías de microarreglos del ADN (DNA microarray) para caracterizar el cáncer de mama ha permitido el desarrollo de sistemas de clasificación del cáncer de mama usando los perfiles de expresión genética.¹⁴³ Los cinco mayores subtipos de cáncer de mama han sido identificado por los perfiles de expresión genética usando los microarreglos del ADN: RE-positivo/HER2-negativo (subtipos Luminal A y Luminal B); RE-negativo/HER2-negativo (subtipo basal); HER2-positivo y tumores con características similares al tejido normal de mama (similares a la mama normal/normal breast-like)¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ En un análisis retrospectivo, estos subtipos de expresión genética están asociados a una sobrevida global y sobrevida libre de recaída diferentes. De manera similar se han identificado un set limitado de genes con fines pronósticos y predictivos.¹⁴⁷ Por ejemplo, la plataforma Mammaprint usa tecnología de microarreglos para analizar un perfil de expresión de 70 genes en el tejido tumoral congelado de la mama como una medida de selección de pacientes con estadios tempranos, cáncer de mama con ganglios negativos que son los más proclives a desarrollar metástasis a distancia.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Otro alcance está basado en la plataforma de 21 genes usando la reacción en cadena de polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR) en el ADN aislado del tejido de la mama embebida en parafina (Oncotype Dx). En el análisis retrospectivo de dos ensayos (NSABP B-14 y B-20) hechos en mujeres con cáncer de mama invasivo con receptores hormonales positivos y ganglios axilares negativos, este sistema fue capaz de cuantificar el riesgo de recurrencia como una variable continua (por ejemplo, El puntaje de recurrencia del Oncotype DX) y para predecir la respuesta a ambos, tamoxifeno y CMF o la quimioterapia con metotrexato/5-fluorouracilo/leucovorina.^{151, 152} Una comparación reciente del análisis simultáneo de los cánceres de mama usando 5 modelos distintos de expresión de genes indicaron que 4 de estos métodos (incluyendo el Mammaprint y el Oncotype DX) dieron predicciones similares de los resultados clínicos.¹⁵³

Mientras que la tecnología de microarreglos del ADN es capaz de estratificar a los pacientes en subgrupos con diferente valor pronóstico y/o predictivo en los análisis retrospectivos, los subgrupos de genes difieren entre los estudios y los ensayos clínicos prospectivos evalúan

la utilidad de estas técnicas, los cuales aún no han sido reportados. Actualmente, 2 ensayos clínicos randomizados prospectivos (TAILORx y MINDACT) están dirigidos al uso del Oncotype DX y MammaPrint, respectivamente, como herramientas predictivas y/o de pronóstico en poblaciones de mujeres con cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos en estadios tempranos. Estando pendiente de los resultados de los ensayos clínicos prospectivos, el Panel considera el ensayo RT-PCR de 21 genes como una opción cuando se evalúa a los pacientes con tumores primarios con tamaño de 0.6-1.0 cm con características desfavorables o >1cm y con ganglios negativos, con receptores hormonales positivos y HER2 negativos (categoría 2B). En estas circunstancias, el puntaje de recurrencia puede ser determinado como una ayuda auxiliar en la estimación de las probabilidades de recurrencia y beneficios de la quimioterapia (categoría 2B). El Panel enfatiza que el puntaje (score) de recurrencia debe usarse solo en toma de decisiones en el contexto de otros elementos de estratificación de riesgos en un paciente en particular. Todas las recomendaciones que incluyen el uso de puntajes (score) de recurrencia en el proceso de toma de decisiones son categorizados como 2B.

Tumores con ganglios axilares negativos.

Los tumores pequeños (hasta 0.5 cm en su mayor diámetro) que no comprometen los ganglios linfáticos son tan favorables que la terapia sistémica adyuvante tiene un beneficio adicional mínimo y no es recomendada como tratamiento del cáncer de mama invasivo. El tamoxifeno puede ser considerado para reducir el de riesgo de un segundo cáncer de mama contralateral, especialmente en aquellos con enfermedad con RE positivos. Los datos del NSABP demostraron una correlación entre el estado de los RE en un nuevo tumor de mama contralateral y el tumor primario original, lo cual refuerza la noción de que el tamoxifeno no es una estrategia efectiva para reducir el de riesgo de cáncer de mama en pacientes diagnosticadas con tumores con RE negativos.¹⁵⁴

Los pacientes con tumores ductal o lobulillar invasivos de 0.6-1 cm de diámetro y sin compromiso linfático pueden ser divididos en pacientes con un bajo de riesgo de recurrencia y aquellos con características de pronóstico desfavorable que hacen considerar la posibilidad de terapia

adyuvante. Las características pronósticas desfavorables incluyen la invasión linfovascular intramamaria, grado nuclear alto, grado histológico alto, estado HER2 positivo y estado negativo de los receptores hormonales (categoría 2 B). El uso de terapia hormonal y quimioterapia en estos subgrupos de relativo menor riesgo debe estar basado en el balance entre la reducción del riesgo absoluto esperado y la voluntad individual del paciente para experimentar la toxicidad a fin de alcanzar una mayor reducción del riesgo.

Los pacientes con compromiso linfático o con tumores mayores a 1 cm de diámetro son candidatos apropiados para la terapia sistémica adyuvante (categoría 1). Para mujeres con ganglios linfáticos negativos y tumores con receptores hormonales negativos mayores de 1 cm de diámetro, la quimioterapia es recomendada (categoría 1). Para aquellos con ganglios linfáticos negativos y tumores con receptores hormonales positivos mayores de 1 cm, se recomienda la terapia hormonal asociada a quimioterapia (categoría 1). El beneficio adicional de la quimioterapia de combinación en pacientes con ganglios linfáticos negativos y tumores con receptores hormonales positivos pueden

ser relativamente pequeños.¹⁵⁵ Por lo tanto, el Panel recomienda que el estado de los receptores hormonales tumorales esté incluido como uno de los factores a considerar cuando se toman decisiones terapéuticas relacionadas a la quimioterapia para pacientes con ganglios negativos y receptores hormonales positivos. Los pacientes en los cuales estas evaluaciones pueden ser particularmente importantes son aquellos con tumores comprendidos entre 0.6-1.0 cm y con receptores hormonales positivos con características desfavorables, o mayores de 1 cm y con receptores hormonales positivos y HER2 negativo. Sin embargo, la quimioterapia no deberá ser suspendida en estos pacientes basados solamente en la positividad de los RE.^{2,155,156}

El uso de los datos de los arreglos de expresión genética/genómica los cuales incorporan biomarcadores de valor pronóstico/predictivo adicionales (por ejemplo., el puntaje de recurrencia del Oncotype DX) pueden proveer información pronóstica y predictiva adicional más allá del estadiaje anatómico y la determinación del estado de los RE/RP y

del HER2. La evaluación del rol de la tecnología de arreglos de expresión genética/genómica es difícil por la naturaleza retrospectiva de los estudios, la evaluación de los regímenes de quimioterapia y terapia hormonal, además de todas las características pronósticas favorables de los pacientes con enfermedad ganglionar negativa comparado a aquellos pacientes involucrados en los ensayos históricos clínicos controlados. Algunas instituciones de la NCCN consideran el análisis del RT-PCR (por ejemplo., Oncotype DX) para refinar una estratificación de riesgo para el uso de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cánceres de mama con ganglios negativos, RE positivos y HER2 negativos mayores de 0.5 cm, mientras que en otros no (categoría 2B).

Tumores con compromiso ganglionar axilar

Los pacientes con compromiso linfático son candidatos a quimioterapia y, si el tumor tiene receptores hormonales positivos, para la adición de terapia hormonal (categoría 1). En mujeres post-menopáusicas, con enfermedad con receptores hormonales positivos, se deberá usar un inhibidor de aromataza ya sea como terapia adyuvante inicial, secuencial con el tamoxifeno, o como terapia extendida luego del tamoxifeno. En mujeres pre- menopáusicas, se prefiere el tamoxifeno adyuvante. Si ambos, la quimioterapia y el tamoxifeno son utilizados, los datos del ensayo del Intergroup 0100 sugiere retrasar el inicio del tamoxifeno hasta completar la quimioterapia, lo cual mejora la supervivencia libre de enfermedad comparado a la administración concomitante.¹⁵⁶ Consecuentemente, la quimioterapia seguida de la terapia hormonal deberá ser la secuencia de terapia preferida.

La escasez de los datos de ensayos clínicos con respecto a la quimioterapia adyuvante en mujeres mayores de 70 años prohíben recomendaciones definitivas en este grupo etario. El tratamiento adyuvante en mujeres mayores de 70 años deberá ser individualizado, tomando en consideración las condiciones comórbidas.

Estratificación de la Guía para la terapia sistémica adyuvante

La versión actual de las Guías reconoce primero los subgrupos de pacientes con cáncer de mama temprano con las histologías más comunes basadas en la respuesta a la terapia hormonal y trastuzumab (por ejemplo., el estado de los receptores hormonales, estado del

HER2). Los pacientes son luego estratificados según el riesgo de recurrencia de la enfermedad basado en las características patológicas y anatómicas (por ejemplo., el grado del tumor, tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, invasión linfovascular).

Terapia hormonal adyuvante

La Guía NCCN sugiere la determinación del estado de los RE y RP en todos los cánceres de mama invasivos. Los pacientes con cánceres de mama invasivos que tienen RE o RP positivos deberán ser considerados para terapia hormonal adyuvante sin importar la edad del paciente, estado de invasión linfática o si la quimioterapia neoadyuvante fue o no administrada.¹⁵⁷

Algunos estudios sugieren que los cánceres de mama HER2 positivos pueden tener menor sensibilidad a algunas terapias hormonales, aunque otros estudios no hayan confirmado este hallazgo.^{69,158-165} Un análisis retrospectivo de los bloques de tumor recolectados en el estudio de Arimidex, Tamoxifeno, solo o en combinación (ATAC) indicó que la amplificación del HER2 es un marcador de resistencia hormonal relativa independiente del tipo de terapia hormonal administrada.¹⁶⁵ Sin embargo, dados los perfiles de toxicidad favorables de las terapias hormonales disponibles, el panel recomienda el uso de la terapia hormonal en la mayoría de mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos sin importar el estado menopáusico, edad, o estado del HER2 del tumor. Las excepciones a esta recomendación de la terapia hormonal adyuvante en pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos son aquellos pacientes con cánceres sin compromiso linfático y con tamaño menor o igual a 0.5cm ó 0.6 a 1.0 cm de diámetro con características pronosticas favorables, donde el pronóstico es tan favorable que los beneficios de la terapia hormonal son muy pequeños.

La terapia hormonal adyuvante establecida con mayor firmeza es el tamoxifeno para mujeres pre y post menopáusicas.² En mujeres con cáncer de mama HER2 positivo, el tamoxifeno adyuvante disminuye el riesgo anual de recurrencia en 39% y el riesgo anual de muerte en 31%, independientemente del uso de quimioterapia, edad del paciente, estado menopáusico o estado de invasión linfática.² Los estudios prospectivos randomizados demuestran que la duración óptima del

tamoxifeno parece ser de 5 años. En pacientes que reciben ambos, tamoxifeno y quimioterapia, la quimioterapia deberá ser dada primero, seguido del tamoxifeno secuencial.¹⁵⁶

Un número de estudios han evaluado los inhibidores de aromatasa en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama en estadios tempranos. Estos estudios han usado inhibidores de aromatasa como terapia adyuvante inicial, así como terapia secuencial luego de 2-3 años con tamoxifeno o como terapia extendida luego de 4.5-6 años con tamoxifeno. Los inhibidores de aromatasa no son activos en el tratamiento de mujeres con función ovárica activa y no deberán usarse en mujeres cuya función ovárica no puede ser evaluada de manera confiable debido a la amenorrea inducida por el tratamiento (ver Definición de Menopausia). Los resultados de dos ensayos clínicos randomizados prospectivos han evidenciado un beneficio en sobrevida global en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos que reciben terapia hormonal inicial con tamoxifeno seguido por anastrozol secuencial (hazard ratio 0.53; 95% IC, 0.28-0.99; P=0.045) o exemestane (hazard ratio 0.83; 95%IC, 0.69-1.00; P=0.05 [excluyendo a los pacientes con RE negativos) cuando es comparado con tamoxifeno como terapia hormonal única.^{157, 158} Además, el estudio MA-17 del National Cancer Institute Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) demostró una ventaja en sobrevida con terapia extendida con letrozol comparado con placebo en mujeres con ganglios linfáticos axilares positivos (pero no cuando no hay compromiso ganglionar), en cáncer de mama con RE positivos.¹⁶⁹ Sin embargo, no se han reportado diferencias en sobrevida en pacientes que recibían terapia adyuvante inicial con un inhibidor de aromatasa versus tamoxifeno en primera línea.^{170,171} Los inhibidores de aromatasa y tamoxifeno tienen diferentes perfiles de toxicidad.

Dos estudios han examinado la terapia hormonal adyuvante inicial con inhibidores de aromatasa o tamoxifeno. El estudio ATAC demostró que el anastrozol es superior al tamoxifeno o la combinación del tamoxifeno y el anastrozol en la terapia hormonal adyuvante en mujeres post menopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos.^{172, 173} Con una mediana de 100 meses de seguimiento, los resultados en 5216 mujeres post menopáusicas con cáncer de mama

temprano con receptores hormonales positivos en el ensayo ATAC demostró menores recurrencias (hazard ratio para SLE=0.85; 95%IC, 0.76-0.94; P=0.003) con anastrozol comparado con tamoxifeno.¹⁷⁰ No se ha observado diferencias en sobrevida (hazard ratio 0.90; 95% IC, 0.75-1.07; P=0.2).

Los pacientes en el grupo de tamoxifeno y anastrozole combinado no tuvieron beneficio sobre aquellos del grupo con tamoxifeno, sugiriendo un posible efecto deletéreo del efecto estrogénico débil del tamoxifeno en pacientes con niveles de estrógeno endógeno disminuidos.¹⁷³ Los sub-protocolos del estudio ATAC muestran un menor efecto del anastrozol en el tejido endometrial comparado al tamoxifeno,¹⁷⁴ se han reportado efectos similares del anastrozol y tamoxifeno en la calidad de vida, mencionando la mayoría de pacientes que su calidad de vida global no se ha visto afectada significativamente,¹⁷⁵ una mayor pérdida de la densidad mineral ósea con anastrozol, una pequeña interferencia farmacocinética del anastrozol en presencia del tamoxifeno de significancia incierta,¹⁷⁷ y ninguna evidencia de interacción ente la quimioterapia previa y el anastrozol.¹⁷⁸

El Breast International Group (BIG) 1-98 es un estudio randomizado que evalúa el uso del tamoxifeno solo por 5 años, letrozol solo por 5 años o tamoxifeno por 2 años seguidos por letrozol secuencial por 3 años o letrozol por 2 años seguido por tamoxifeno secuencial por 3 años. Un análisis temprano comparó el tamoxifeno solo versus el letrozol solo, incluyendo aquellos pacientes en los brazos secuenciales durante que durante sus dos primeros años recibieron tratamiento con una sola droga.¹⁷¹ Con 8,010 mujeres incluidas en el análisis, la sobrevida libre de enfermedad fue superior en las mujeres tratadas con letrozol (hazard ratio 0.81; 95%IC 0.70-0.93; log rank P=0.003). No hay interacción entre la expresión del receptor de progesterona y el beneficio con el tratamiento. No se observó ninguna diferencia en la sobrevida global. Una comparación de los efectos adversos cardiovasculares en los brazos con tamoxifeno y letrozol en el estudio BIG 1-98 mostró que la incidencia global de eventos adversos cardiovasculares fue similar en ambos (letrozol, 4.8%; tamoxifeno, 4.7%). Sin embargo, la incidencia de los eventos adversos cardiovasculares fue significativamente mayor en el brazo con letrozol y tanto la incidencia global como la incidencia de

los eventos tromboembólicos de grado 3 a 5 han sido significativamente mayores en el brazo con tamoxifeno.¹⁷⁹

Cuatro ensayos han estudiado el uso de tamoxifeno por 2-3 años seguido por un inhibidor de aromatas de tercera generación de manera secuencial versus tamoxifeno continuado. El ensayo Italiano Tamoxifeno Anastrozole (ITA) randomizó 426 mujeres post menopáusicas con cáncer de mama que hayan completado 2-3 años de tamoxifeno y continuado con tamoxifeno o cambiado a anastrozol¹⁸⁰. La tasa de riesgo de recaída favoreció al tratamiento secuencial con anastrozol (hazard ratio 0.35; 95%IC, 0.18-0.68; P=0.001) con una tendencia hacia una menor cantidad de muertes (P=0.10)¹⁸⁰ Los resultados actualizados de este estudio muestran un hazard ratio para sobrevida libre de recaída de un 0.56 (95%IC, 0.35-0.89; P=0.01); el valor P para el análisis de sobrevida global se mantuvo en 0.1.¹⁸¹ El Intergroup Exemestane Study (IES) randomizó 4742 mujeres post menopáusicas con cáncer de mama que hayan completado un total de 2-3 años con tamoxifeno y continuado o cambiado a exemestane para completar un total de 5 años de terapia hormonal.¹⁸² Los resultados en una mediana de seguimiento de 55.7 meses demostraron la superioridad del exemestane secuencial en la sobrevida libre de enfermedad (hazard ratio 0.76; 95%IC 0.66-0.88; P=0.0001) con una diferencia significativa en sobrevida global solo en pacientes con RE positivos (hazard ratio 0.83; 95% IC 0.69-1.00; log rank P=0.05). Se han publicado los resultados de un análisis prospectivo combinado planificado de 3,224 pacientes evaluadas en el estudio del Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) Trial 8 y el estudio Arimidex Nolvadex (ARNO 95).¹⁸³ Las pacientes en este análisis combinado han sido randomizadas iniciando 2 años de tamoxifeno hasta completar 5 años de tratamiento adyuvante o cambiar a anastrozol por 3 años más. Con una mediana de seguimiento disponible de 28 semanas, la sobrevida libre de eventos fue superior con el cambio a anastrozol (hazard ratio 0.60; 95% IC 0.44-0.81; P= 0.0009). No se observó una diferencia estadísticamente significativa en sobrevida. Un análisis del ensayo ARNO 95 después de una mediana de seguimiento de 58 meses demostró que el cambio del tamoxifeno al anastrozol estuvo asociado con un incremento significativo de la sobrevida libre de enfermedad (hazard ratio 0.66; 95% IC, 0.44-1.00;

P=0.049) y la sobrevida global (hazard ratio 0.0.53; 95% IC, 0.28-0.99; P=0.045).¹⁶⁸ Un meta-análisis de los estudios ABCSG 8, ARNO 95 e ITA mostraron una mejoría significativa en sobrevida global (hazard ratio 0.71, 95%IC; 0.5200.98; P=0.04) con el cambio a anastrozol.¹⁸⁴

Los resultados del estudio MA-17 en 5187 mujeres que hayan completado 4.5-6 años de tamoxifeno adyuvante demostraron que la terapia extendida con letrozol provee beneficio en mujeres post menopáusicas con cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos.¹⁶⁹⁻¹⁸⁵ Con una mediana de seguimiento de 2.5 años, los resultados mostraron menores tasas de recurrencia o cánceres de mama contralateral con letrozol extendido (hazard ratio 0.58; 95% IC 0.45-0.76; P<0.001). No se demostró diferencias en sobrevida global (hazard ratio 0.82; 95%IC 0.57—1.19; P=0.3), aunque hubo una ventaja en sobrevida en un subgrupo de pacientes con compromiso linfático axilar positivo (hazard ratio 0.61; 95% IC 0.38-0.98; P=0.04). En un análisis de cohortes separado del estudio MA-17, la eficacia del letrozol versus placebo fue evaluado en un estudio no-cego en 1579 mujeres que habían sido asignadas al azar a placebo luego de 4.5-6 años con tamoxifeno.¹⁸⁶ La mediana de tiempo desde que se completó el tamoxifeno fue de 2.8 años. La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida libre de enfermedad a distancia mejoraron significativamente en el grupo que recibió letrozol, proporcionando alguna evidencia para la eficacia de letrozol en pacientes que hayan recibido 4.5-6 años de terapia con tamoxifeno y que no hayan recibido terapia hormonal por un período prolongado de tiempo. Un análisis formal sobre calidad de vida demostró una preservación razonable de la calidad de vida durante la terapia hormonal extendida, aunque las mujeres puedan experimentar síntomas de menopausia y pérdida de la densidad mineral ósea.^{157, 158}

Las diferencias en diseño y las poblaciones en los estudios con inhibidores de aromatasa no permiten una comparación directa de los resultados de estos. Además, no se sabe si la estrategia óptima es el uso extendido, inicial o secuencial adyuvante de los inhibidores de aromatasa. Tampoco se conoce la duración óptima del tratamiento con inhibidores de aromatasa, ni tampoco si es adecuado el uso de la quimioterapia concurrente. Además, la seguridad y eficacia a largo

plazo (más de 5 años) de estos agentes es un tema de investigación. Varios estudios son consistentes en demostrar que el uso de un inhibidor de aromatasa de tercera generación en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos disminuye el riesgo de recurrencia, incluyendo la recurrencia del tumor a la mama ipsilateral, contralateral y enfermedad metastásica a distancia, comparada con el tamoxifeno solo, cuando el inhibidor de aromatasa es usado como terapia adyuvante inicial, secuencial o extendida. Además, la versión actual de las guías recomienda que las mujeres post -menopáusicas con cáncer de mama temprano reciban un inhibidor de aromatasa como terapia adyuvante inicial, secuencial con tamoxifeno, o como terapia extendida en las situaciones donde la terapia hormonal este indicada. El Panel no encuentra evidencia convincente de que haya diferencias significativas en la eficacia o toxicidad entre el anastrozol, letrozol y exemestane. En mujeres post menopáusicas, el uso del tamoxifeno solo por 5 años se limita a aquellas que no deseen o tengan una contraindicación para el uso de inhibidores de aromatasa.

Debería enfatizarse que los inhibidores de aromatasa estan asociados con el desarrollo de patología ovárica benigna y no suprime adecuadamente la síntesis de estrógeno en los ovarios en mujeres con ovarios funcionantes. A las mujeres pre menopáusicas no se les deberá dar terapia con un inhibidor de aromatasa fuera del marco de un ensayo clínico. Las mujeres que sean pre menopáusicas al momento del diagnóstico y que se hayan vuelto amenorreicas con la quimioterapia pueden tener producción estrogénica continuada en los ovarios en ausencia de menstruación. La evaluación seriada del LH, FSH y estradiol circulantes para asegurar un verdadero estado post menopáusico es obligatorio si un subgrupo de mujeres es considerada para la terapia con inhibidores de aromatasa^{189,190}.

Quimioterapia citotóxica adyuvante

Un número de regímenes de quimioterapia de combinación son apropiadamente considerados para usar como quimioterapia citotóxica adyuvante. Todos los regímenes de quimioterapia adyuvante listados en la guía han sido evaluados en ensayos clínicos fase III y la versión actual de la guía en la parte de quimioterapia adyuvante no distingue opciones en los regímenes de quimioterapia según el estado de invasión linfática

axilar. Estos regímenes listados como “preferidos” incluyen: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC); doxorubicina, ciclofosfamida (AC), AC en dosis densa con paclitaxel secuencial, AC seguido por paclitaxel semanal; y docetaxel más ciclofosfamida (TC). Otros regímenes incluidos en la guía son: fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC/CAF) o ciclofosfamida, epirubicina y fluorouracilo (FEC/CEF); epirubicina y ciclofosfamida (EC); ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo (CMF); AC con docetaxel secuencial administrado cada 3 semanas; AC con paclitaxel secuencial administrado cada 3 semanas; doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida cada uno como agente único por 4 ciclos dado cada 2 semanas (A-T-C dosis densa); y FEC seguido por docetaxel. La guía de quimioterapia adyuvante también incluye dosis específicas representativas y esquemas para los regímenes de quimioterapia adyuvante recomendados. Estudios recientes documentan mejoría substancial de los resultados con la incorporación del trastuzumab en el tratamiento adyuvante en cáncer de mama HER-2 positivo (ver terapia con trastuzumab adyuvante).

Lo nuevo en comparación a la versión del 2009 de las guías es la designación “preferida” versus “otros” para los regímenes de quimioterapia adyuvante. El propósito de esta distinción es expresada por el Panel con respecto a la eficacia y toxicidad relativas de los diversos regímenes.¹⁹¹ Los factores considerados por el Panel incluyen la eficacia, toxicidad y esquema de tratamiento de los regímenes. El intento inicial de una categorización de los regímenes preferidos serán seguidos en el futuro por una evaluación sistemática y comprehensiva de la eficacia comparativa en la cual también se incluirá la consideración de costos. Más abajo se resumen los resultados de los ensayos que se enfocan en la eficacia del tratamiento.

Los estudios con quimioterapia CMF versus no quimioterapia han demostrado ventajas en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global con el régimen CMF.^{2,192} Los estudios que usan quimioterapia CAF/FAC (ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo) han demostrado que el uso de los regímenes de quimioterapia a dosis plenas es importante.¹⁹³ En la visión general de la poliquimioterapia del Early Breast Cancer Trialists', la comparación de los regímenes que

contienen antraciclínicos versus CMF dan 12% extra en la reducción anual del riesgo de recurrencia (P=0.006) y un 11% extra de reducción anual del riesgo de muerte (P=0.02) a favor de los regímenes de contienen antraciclínicos. 192 Basados en estos datos el Panel califica como “apropiados” los regímenes que contienen antraciclínicos, los cuales son preferidos en pacientes con ganglios positivos. El análisis del Early breast cancer Trialists', sin embargo, no consideró la interacción potencial entre el estado HER2 del tumor y la eficacia de los regímenes que contienen antraciclínicos sobre el CMF. Un análisis retrospectivo ha sugerido que la superioridad de quimioterapia que contienen antraciclínicos podría estar limitado al tratamiento los pacientes cánceres de mama HER2 positivos.^{66,68,70,161,194,195} El hallazgo retrospectivo en muchos ensayos clínicos en los cuales la quimioterapia en base a antraciclínicos puede ser más eficaz en pacientes con tumores HER2 positivos ha dado lugar a una nota de pie de página en la cual se menciona que la quimioterapia basada en antraciclínicos puede ser superior a los regímenes que no contienen antraciclínicos en el tratamiento adyuvante de estos pacientes.

La quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida por 4 cursos ha sido evaluada en ensayos clínicos, causando una sobrevida global y libre de recaída equivalente a la quimioterapia con CMF.¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ No se ha mostrado ningún beneficio con el aumento de dosis de doxorubicina o ciclofosfamida.^{199,200}

Los resultados de dos estudios randomizados que comparan la quimioterapia AC con o sin quimioterapia con paclitaxel secuencial en mujeres con cáncer de mama con ganglios positivos sugiere tasas superiores de sobrevida libre de enfermedad y los resultados de uno de los ensayos mostró una mejoría en sobrevida global con la adición del paclitaxel.^{200,201} En el análisis retrospectivo, la ventaja aparente del régimen que contiene paclitaxel es mayor en mujeres con cánceres de mama con RE negativos.

Un estudio randomizado evaluó el uso de quimioterapia concurrente versus secuencial (doxorubicina seguida por paclitaxel seguida por ciclofosfamida versus doxorubicina más ciclofosfamida seguida por paclitaxel) dado cada dos semanas con apoyo de filgrastim versus cada

3 semanas. Los resultados no muestran diferencia significativa entre los dos regímenes de quimioterapia, pero mostraron una reducción del 26% en el riesgo de recurrencia ($P=0.01$) y un 31% de la reducción del riesgo de muerte ($P=0.013$) para los regímenes a dosis densa.²⁰²

Dos ensayos prospectivos randomizados de quimioterapia con CEF en cáncer de mama con ganglios axilares positivos están disponibles. En un ensayo, mujeres pre menopáusicas con cáncer de mama con ganglios positivos fueron randomizadas para recibir terapia con CMF clásico versus quimioterapia con CEF usando epirrubicina a dosis altas. La sobrevida libre de enfermedad a 10 años (52% vs 45%; $P=0.007$) y la sobrevida global (62% vs. 58%; $P=0.085$) favorecieron al brazo con CEF.²⁰³ El segundo ensayo comparó el CEF dado EV 3 veces por semana en 2 niveles de dosis de epirrubicina (50mg/m² vs. 100mg/m²) en mujeres pre menopáusicas y post menopáusicas con cáncer de mama con ganglios positivos. La sobrevida libre de enfermedad a 5 años (55% vs. 66%; $P=0.03$) y la sobrevida global (65% vs. 76%; $P=0.007$) favorecieron al brazo con epirrubicina 100mg/m².²⁰⁴ Otro ensayo comparó 2 niveles de dosis de quimioterapia con EC versus quimioterapia con CMF en mujeres con cáncer de mama con ganglios positivos.²⁰⁵ Este estudio demostró que dar una mayor dosis de quimioterapia con EC fue equivalente a la quimioterapia con CMF y superior al EC a dosis estándar en sobrevida libre de eventos y sobrevida global. Otro ensayo randomizado en mujeres con cáncer de mama con ganglios linfáticos positivos comparó seis ciclos de FEC versus tres ciclos de FEC seguido por tres ciclos de docetaxel.²⁰⁶ La sobrevida libre de enfermedad (78.4% versus 73.2%, ajustado $P=0.012$) y sobrevida global (90.7% versus 86.7%, $P=0.017$) fueron superiores con FEC seguido por docetaxel secuencial. Los resultados finales de un ensayo randomizado que compara el docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) versus la quimioterapia con FAC en cáncer de mama con ganglios linfáticos positivos y demostró que TAC es superior al FAC.²⁰⁷ La sobrevida libre de enfermedad estimada a 5 años con TAC es del 75% y con FAC del 68% (hazard ratio 0.72; 95%IC 0.59-0.88; $P=0.001$) y la sobrevida del 87% con TAC y del 81% con FAC (hazard ratio 0.70; 95%IC 0.53-0.91; $P=0.008$). La sobrevida libre de enfermedad favoreció al esquema TAC en los tumores con RE positivos y negativos.

El estudio del Eastern Cooperative Oncology Group E1199 fue un estudio a cuatro brazos que randomizaron 4,950 mujeres que recibieron AC seguido por paclitaxel o docetaxel dados en una programación de cada tres semanas o semanalmente.^{208,209} En una mediana de seguimiento de 63.8 meses, no hay diferencias significativas en sobrevida libre de enfermedad o global cuando se compara el paclitaxel con docetaxel ya sea con administración semanal o cada 3 semanas. En una serie secundaria de comparaciones, el paclitaxel semanal fue superior al paclitaxel dado cada 3 semanas en sobrevida libre de enfermedad (hazard ratio 1.27, 95%IC 1.03-1.57; $P=0.006$) y sobrevida global (hazard ratio 1.32, 95%IC 1.02-1.72; $P=0.01$) y docetaxel cada 3 semanas fue superior al paclitaxel cada 3 semanas en sobrevida libre de enfermedad (hazard ratio 1.23, 95%IC 1.00-1.52; $P=0.02$) pero no en la sobrevida global.²⁰⁸

La combinación de docetaxel y ciclofosfamida (TC) fue comparado con el esquema AC en un ensayo que randomizó 1016 mujeres con cáncer de mama en estadios I-III.²¹⁰ En una mediana de seguimiento de 6.9 años, la sobrevida libre de enfermedad (85% versus 79%; $P=0.018$) y la sobrevida global (88% versus 84%, $P=0.045$) fueron significativamente superiores con TC comparados a AC.

Muchos estudios retrospectivos han evaluado el beneficio potencial de la interacción de la quimioterapia y el estado de los RE.^{2,155} Estos estudios evaluaron el efecto de la quimioterapia en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en pacientes con tumores con RE positivos que reciben terapia hormonal adyuvante comparado con los pacientes con RE negativos que no reciben terapia hormonal adyuvante. Estos análisis sugieren que los beneficios de la quimioterapia son significativamente mayores en los pacientes con RE negativos. Por ejemplo, los resultados de Berry et al. mostraron que un 22.8% más de pacientes con tumores con RE negativos sobrevivieron sin enfermedad por 5 años si reciben quimioterapia; este beneficio fue solo del 7% en los pacientes con tumores con RE positivos que recibieron quimioterapia.¹⁵⁵ Las guías por lo tanto incluyen una recomendación en la terapia hormonal y la consideración de la quimioterapia en pacientes con enfermedad con ganglios negativos y

tumores con RE positivos los cuales son mayores de 1cm con HER2 negativos o tumores de 0.6 a 1.0 cm que son moderada/pobrementemente diferenciados con características desfavorables.

Terapia adyuvante con trastuzumab

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con especificidad para el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2/neu; HER2).²¹¹ Se han reportado los resultados de cinco ensayos randomizados que evalúan el trastuzumab como terapia adyuvante.⁷³⁻⁷⁶ En el NSABP B-31 se evaluaron pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, HER2 positivo los cuales fueron aleatoriamente asignados a 4 ciclos con AC cada tres semanas seguido por 4 ciclos con paclitaxel cada tres semanas o el mismo régimen con 52 semanas de trastuzumab comenzando junto con el paclitaxel. En el ensayo del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N9831, los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con ganglios positivos o ganglios negativos con tumores primarios mayores de 1cm si son RE y RP negativos o más mayores de 2 cm si son RE y RP positivos, fueron aleatorizados de manera similar excepto el brazo con paclitaxel que fue dado con una dosis baja semanalmente por 12 semanas y un tercer brazo que retrasó el uso del trastuzumab hasta completar el paclitaxel. Los ensayos B-31 y NCCTG N9831 fueron analizados en conjunto con los brazos control fusionados en ambos ensayos comparado con los brazos fusionados que usaron trastuzumab empezando concurrentemente con paclitaxel.⁷³ Hubieron 3968 pacientes incluidos en el análisis hecho a una mediana de 4 años de seguimiento. Se documentó una reducción de un 52% en el riesgo de recurrencia (hazard ratio 0.48; 95%IC 0.41-0.57; P<0.0001) y una reducción de un 35% en el riesgo de muerte (hazard ratio 0.65; 95%IC 0.51-0.84; log-rank P=0.0007).²¹² Efectos significativos similares en la supervivencia libre de enfermedad se observaron cuando los ensayos NSABP B-31 y NCCTG fueron analizados por separado. La toxicidad cardíaca fue mayor en los pacientes tratados con trastuzumab.^{73,313,314} En los ensayos con trastuzumab adyuvante, las tasas de insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV (ICC) o muerte por causa cardíaca en pacientes que recibieron los regímenes de tratamiento con trastuzumab osciló desde 0% (ensayo FinHer) hasta 4.1% (ensayo

NSABP B-31) del total.^{73-76,213,214} La frecuencia de disfunción cardíaca parece estar relacionada con la edad y la fracción de eyección ventricular izquierda basal. Un análisis de los datos del N9831 mostró que la incidencia acumulativa a 3 años de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0.3%, 2.8% y 3.3% en los brazos sin trastuzumab, con trastuzumab luego de la quimioterapia y el trastuzumab combinado inicialmente con paclitaxel, respectivamente.²¹⁴ La tasa aceptable para la toxicidad cardíaca significativa observada en los ensayos adyuvantes con trastuzumab en parte refleja el monitoreo riguroso que se realizó para detectar disfunción cardíaca. Además, hay preocupaciones acerca de los riesgos cardíacos aumentados a largo plazo asociados con la terapia con trastuzumab basado en los resultados de las evaluaciones del seguimiento de la función cardíaca en pacientes involucrados en alguno de estos estudios.^{215,216}

Un tercer ensayo (HERA) (N=5081) evaluó el trastuzumab por uno o dos años comparado a observación luego de la terapia local y una variedad de regímenes de quimioterapia estándar en pacientes con enfermedad con ganglios linfáticos positivos o tumores \geq 1cm con ganglios negativos.⁷⁴ Con una mediana de seguimiento de un año, compararon un año con versus sin trastuzumab, el trastuzumab causó una reducción del 46% del riesgo de recurrencia comparado con el grupo sin trastuzumab (hazard ratio 0.54; 95%IC 0.43-0.67; P<0.0001), no hay diferencias en la supervivencia global y la toxicidad cardíaca fue aceptable. Los datos a dos años indican que la terapia con trastuzumab a un año está asociada con un beneficio en supervivencia global cuando es comparado con solo observación (hazard ratio para el riesgo de muerte=0.66; 95%IC, 0.47-0.91; P=0.0115).²¹⁷

El estudio del Breast Cancer International Research Group (BCIG) 006 randomizó 3,222 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo con ganglios linfáticos positivos o cáncer de mama de alto riesgo con ganglios linfáticos negativos usando AC seguido por docetaxel, AC seguido por docetaxel más trastuzumab por un año o carboplatino, docetaxel más trastuzumab por un año.⁷⁵ A los 36 meses de seguimiento, Los pacientes que recibieron AC seguido de docetaxel con trastuzumab (AC→TH) tuvieron un hazard ratio para supervivencia libre de enfermedad del 0.61 (95% IC, 0.48-0.76; P<0.0001) cuando es

comparado con el grupo de pacientes en el brazo control que recibieron el mismo régimen de quimioterapia sin trastuzumab (AC→T). El hazard ratio para la sobrevida libre de enfermedad fue del 0.67 (95%IC, 0.54-0.83; P=0.0003) cuando los pacientes del brazo que contenía carboplatino/docetaxel/trastuzumab (THC) fueron comparados con los pacientes del brazo control. No se observaron diferencias significativas en el hazard ratio para sobrevida libre de enfermedad entre los dos brazos que contenían trastuzumab. Se reportó una ventaja en sobrevida global en los pacientes de ambos brazos que contenían trastuzumab en relación al brazo control (hazard ratio para AC-TH vs AC-T =0.59; 95% IC, 0.42-0.85; P= 0.004; hazard ratio para THC vs AC-T=0.66; 95% IC, 0.47-0.93; P=0.017). La toxicidad cardiaca fue significativamente menor en el brazo con THC (8.6% pacientes con una disminución relativa > 10% en la fracción de eyección ventricular izquierda) comparados con el brazo AC-TH (18%; P<0.0001); las diferencias en toxicidad cardiaca entre el TCH y el brazo control AC-T (10%) no fueron significativas.

Un quinto ensayo randomizado (FinHer) de 1010 mujeres que usaron 9 semanas de vinorelbine seguido por 3 ciclos de quimioterapia con FEC versus docetaxel por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de quimioterapia con FEC.⁷⁶ Los pacientes (N=232) con cáncer HER2 positivo con ganglios linfáticos positivos o negativos, tumor ≥ 2cm y receptor de progesterona negativo fueron luego randomizados para recibir o no trastuzumab por 9 semanas durante los cursos con vinorelbine o docetaxel monoterapia. Con una mediana de seguimiento de 3 años, la adición del trastuzumab se asoció con una reducción del riesgo de recurrencia (hazard ratio 0.42; 95% IC 0.21-0.83; P=0.01). No se observaron diferencias significativas en sobrevida global (hazard ratio 0.41; 95% IC 0.16-1.08; P=0.07) o toxicidad cardiaca con la adición de trastuzumab.

Todos los ensayos adyuvantes con trastuzumab demuestran mejorías clínicamente significativas en sobrevida libre de enfermedad y el análisis combinado de los ensayos NSABP B31, NCCTG N9831 y HERA mostró una mejoría significativa en la sobrevida global con el uso de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo HER2 positivo. Por lo tanto, los regímenes de cada ensayo están

incluidos como alternativas de regímenes adyuvantes de elección que contienen trastuzumab en las guías (categoría 1). Los beneficios del trastuzumab son independientes del estado de los RE.⁷³ En base a estos resultados, el Panel ha designado el uso de trastuzumab con quimioterapia como una recomendación categoría 1 en pacientes con tumores HER2 positivo > 1cm. El Panel recomienda el AC seguido de paclitaxel con trastuzumab por 1 año comenzando con la primera dosis de paclitaxel como el régimen adyuvante preferido que contiene trastuzumab debido a que la eficacia de este régimen ha sido demostrado en dos ensayos clínicos randomizados y ha sido asociado con mejorías significativas en sobrevida global. El régimen TCH está también clasificado como un régimen “preferido”, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo para toxicidad cardiaca, dado los resultados del estudio BCIG 006 que mostraron una sobrevida libre de enfermedad superior en pacientes que reciben TCH ó AC seguido por docetaxel más trastuzumab comparado con AC seguido por docetaxel solo. Debido a que los pacientes con valores límites de FISH (Pathvysion R) mayores de 2.0 a 2.2 genes HER2 / cromosoma 17/célula en cáncer de mama en estadios tempranos fueron incluidos en estudios adyuvantes, el Panel no puede recomendar la exclusión de estos pacientes en el tratamiento adyuvante con trastuzumab si el estado del tumor HER2 se mantiene equívoco luego de la reevaluación por el mismo o por otro método complementario. El Panel también incluyó recomendaciones para la consideración del uso de trastuzumab adyuvante en mujeres con tumores con ganglios linfáticos negativos que sean de 0.6-1.0cm. Algún apoyo para esta recomendación viene del resultado de un estudio retrospectivo de 1245 mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos caracterizados como T1pN0.²¹⁸ La sobrevida específica del cáncer de mama a 10 años y la sobrevida libre de recurrencia a 10 años fueron del 85% y 75%, respectivamente, en mujeres con tumores caracterizados como HER2 positivos, RE positivos, en mujeres con positividad al HER2 y RE negativos es de un 71% y 61% respectivamente. Además, los análisis por subgrupos de muchos de los estudios randomizados han mostrado beneficios consistentes del trastuzumab independientemente del tamaño tumoral o del estado ganglionar.^{212,213} Sin embargo, la recomendación para la consideración del trastuzumab en pacientes HER2 positivos, con tumores con RE negativos que sean 0.6-1.0 cm es designado como categoría 3 porque

los pacientes con tumores < 1cm no fueron incluidos en los ensayos randomizados disponibles, su riesgo global de recurrencia es relativamente bajo y el riesgo de toxicidad cardiaca disminuye el beneficio global.

Terapia adyuvante para tumores con histología favorable

Las guías proveen recomendaciones en el tratamiento sistémico del cáncer de mama invasivo con histología favorable, como el cáncer coloide y tubular, basados en el tamaño tumoral y el estado ganglionar axilar. Si es usado, las opciones del tratamiento para la terapia hormonal, quimioterapia y secuencia de tratamiento con otras modalidades son similares a aquellos con cáncer de mama de histología común. La gran mayoría de los cánceres de mama tubulares son RE positivos y HER2 negativo. Además, la evaluación patológica y la precisión de la determinación de los RE y/o HER2 deberá ser cuestionada si se encuentra un cáncer de mama tubular con RE negativos y/o HER2 positivo. Un cáncer de mama deberá de ser identificado histológicamente como cáncer de mama tubular o coloide (mucinoso) y ser confirmado como RE negativo, luego el tumor deberá de ser tratado de acuerdo a las guías para tumores con histología habitual y RE negativos. El panel reconoce que no hay datos prospectivos con respecto a la terapia sistémica adyuvante en los tumores con histología favorable.

El carcinoma medular es una variante poco común del carcinoma ductal infiltrante caracterizado por un grado nuclear alto, infiltración linfocítica, pushing border y la presencia de un patrón de crecimiento sincitial. Se pensaba que el carcinoma medular tenía un menor potencial metastásico y un mejor pronóstico que el carcinoma ductal. Sin embargo, la mejor evidencia disponible sugiere que el riesgo de metástasis es igual que en otros carcinomas de alto grado, incluso para los casos que cumplen con todos los criterios de carcinoma medular típico. Además, el carcinoma medular típico no es común, y hay una marcada variación inter-observador para diagnosticar esta entidad.

Muchos casos clasificados como carcinoma medular no tienen todas las características patológicas en las subsecuentes revisiones patológicas. Dado estos hechos, hay una preocupación de que los

pacientes puedan perjudicarse si el carcinoma ductal infiltrante es clasificado erróneamente como carcinoma medular típico y la clasificación sea utilizada para evitar otra forma de terapia sistémica adyuvante. Por lo tanto, el Panel NCCN cree que no es adecuado incluir el carcinoma medular junto con otros cánceres de histología especial que conlleven un pronóstico muy favorable y que generalmente no requieren de una terapia sistémica adyuvante. El Panel recomienda que los casos clasificados como carcinoma medular sean tratados como los otros carcinomas ductal infiltrantes basados en el tamaño tumoral, grado histológico y estado de los ganglios linfáticos.

Cáncer de mama invasivo en estadio clínico III

El estadiaje en pacientes con cáncer de mama invasivo con estadio clínico III es similar al de los pacientes con estadios I ó II. El plan de trabajo incluye la historia clínica y el examen físico, un hemograma completo con conteo plaquetario, pruebas de función hepática incluyendo fosfatasa alcalina, imágenes del tórax, revisión de la patología, determinación del estado de los receptores RE/RP y estado del HER2 antes de la quimioterapia, mamografía bilateral diagnóstica y ultrasonido de la mama cuando esté clínicamente indicada. La ejecución de otros estudios, como una RMN de mamas, escaneo óseo (categoría 2B) e imágenes del abdomen con tomografía (con o sin tomografía pélvica), ultrasonido o RMN (todas las categorías 2B) son opcionales a menos que sean solicitadas por algunos síntomas o resultados anormales de otros estudios. El Panel recomienda que el PET scan o PET/CT no sean utilizados para la evaluación de la enfermedad en estadio III, excepto en situaciones donde otros estudios de estadiaje sean equívocos o sospechosos. Aunque hay una evidencia muy limitada sobre la utilidad del PET scan en el estadiaje de pacientes con enfermedad localmente avanzada,^{48,51} el panel considera que la biopsia de los sitios sospechosos o equívocos dan mayor información que el PET scan en estos pacientes. La consejería genética es recomendada si el paciente es considerado de alto de riesgo para cáncer de mama hereditario como es definido por la Guía NCCN para Evaluación de Alto de riesgo Genético/Familiar: Ca de Mama y Ovario.

Cáncer de mama localmente avanzado operable (estadio clínico T3N1M0)

El cáncer de mama localmente avanzado comprende un subconjunto de cánceres de mama invasivos donde la evaluación clínica y radiográfica inicial documenta enfermedad avanzada confinada a la mama y a los ganglios linfáticos regionales. Se recomienda el uso del sistema de estadificación clínico de la AJCC usado en estas Guías para la determinación de la operabilidad y la enfermedad localmente avanzada, la cual está representada por la categoría de estadio III. Los pacientes con enfermedad de estadio clínico III pueden ser divididos en aquellos donde un alcance quirúrgico inicial exitoso es improbable, no pudiéndose retirar toda la enfermedad o proporcionar un control local adecuado a largo plazo y aquellos con enfermedad donde un alcance quirúrgico inicial puede alcanzar márgenes patológicamente negativos y proporcione un control local adecuado a largo plazo. Por tanto, los pacientes en estadio IIIA son divididos en aquellos que tienen enfermedad clínica T3N1M0 versus aquellos que tienen enfermedad clínica cualquier T N2M0 basados en la evaluación de un equipo multidisciplinario. Para los pacientes con enfermedad localmente avanzada operable, generalmente pacientes con enfermedad clínica T3N1M0.

La terapia sistémica adyuvante postquirúrgica para pacientes con cáncer de mama estadio IIIA que no recibieron quimioterapia neoadyuvante es similar al de los pacientes con enfermedad en estadio II.

Cáncer de mama localmente avanzado inoperable (estadio clínico IIIA [excepto para T3N1M0], estadio clínico IIIB o estadio clínico IIIC)

El plan de trabajo para el cáncer de mama localmente avanzado. Para pacientes con enfermedad localmente avanzada, no inflamatoria, inoperable al debut, el uso inicial de quimioterapia pre-operatoria basada en antraciclínicos con o sin taxanos es la terapia estándar.²²⁰ Los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER-2 positivo deberían recibir un programa de quimioterapia inicial que incorpore trastuzumab pre-operatorio. La terapia local luego de una respuesta clínica a la quimioterapia pre-operatoria usualmente consiste en (1) mastectomía total con disección ganglionar axilar nivel I/II, con o

sin reconstrucción tardía de la mama. O (2) tumorectomía y disección axilar nivel I/II. Ambos grupos de tratamiento local tienen suficiente riesgo de recurrencia local como para justificar el uso de irradiación a la pared torácica (o mama) y a los ganglios supraclaviculares. Si los ganglios de la cadena mamaria interna están comprometidos también deberían ser irradiados. En ausencia de un compromiso detectable de la cadena mamaria interna podría considerarse la inclusión de los ganglios de la cadena mamaria interna en el campo de irradiación (categoría 3). La terapia adyuvante puede involucrar la culminación del curso de régimen de quimioterapia planeada si no fue completada en el pre-operatorio, seguido de terapia hormonal en pacientes con receptores hormonales positivos. Debería completarse hasta un año de tratamiento con trastuzumab si el tumor es HER-2 positivo (categoría 1). La capecitabina puede administrarse como un radiosensibilizador en pacientes con alto riesgo de recurrencia local (categoría 2B), si no fue dada en el pre-operatorio. La terapia hormonal y el trastuzumab pueden ser administrados de manera concurrente con radioterapia si así está indicado. Si la capecitabina es administrada como radiosensibilizador, el trastuzumab puede ser dado de manera concurrente.

Los pacientes con tumores en estadio III inoperables con progresión de enfermedad durante la quimioterapia pre-operatoria deberían ser considerados para irradiación paliativa de la mama en un intento de potenciar el control local. En todos los subgrupos de pacientes, el adicionar quimioterapia sistémica adyuvante después de la terapia local se considera estándar. El tamoxifeno (o un inhibidor de aromatasa si es posmenopáusica) debería ser añadido en aquellos pacientes con tumores con receptores hormonales positivos y el trastuzumab debería ser dado en aquellos pacientes con tumores HER-2 positivos. El seguimiento post-tratamiento para mujeres con enfermedad en estadio III es el mismo que para las mujeres con cáncer de mama invasivo en estadios más tempranos. Recomendaciones de tratamiento para el cáncer de mama localmente avanzado de tipo inflamatorio.

Vigilancia y Seguimiento Post-tratamiento

El seguimiento post-tratamiento es realizado óptimamente por los miembros del equipo de tratamiento e incluye la realización de exámenes físicos y mamografías regularmente. En pacientes que

recibieron una terapia conservadora de la mama, la primera mamografía de seguimiento deberá realizarse 6-12 meses después del término de la radioterapia (categoría 2B). La realización rutinaria de las pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina no están incluidas en las Guías.²²¹⁻²²³ Además, el Panel no tiene evidencia para apoyar el uso de “marcadores tumorales” para el cáncer de mama, así como la gammagrafía ósea, tomografías computarizadas, resonancia magnética o exámenes de ultrasonido de rutina en pacientes asintomáticos, ya que no proporciona ninguna ventaja en supervivencia o utilidad alguna para paliar la enfermedad recurrente y, por lo tanto, no son recomendados.^{48,224}

El uso de la resonancia magnética de mamas puede ser considerada como una opción para la vigilancia y seguimiento post-tratamiento en mujeres con alto riesgo de enfermedad bilateral, como las portadoras de las mutaciones *BRCA 1/2*. Las tasas de cáncer de mama contralateral luego de una terapia conservadora de la mama o mastectomía están incrementadas en mujeres con mutaciones *BRCA 1/2* cuando son comparadas con pacientes con cáncer de mama esporádico.²²⁵⁻²²⁷ (vea Guía NCCN de Evaluación Genética/Familiar de Alto Riesgo: Cáncer de Mama y Ovario; Guías NCCN de Despistaje de Cáncer de Mama y Guías para el Diagnóstico).

El Panel recomienda que las mujeres con que preservan el útero y que están recibiendo Tamoxifeno deberían tener evaluaciones ginecológicas anuales y evaluación inmediata ante cualquier spotting vaginal que podría ocurrir debido al riesgo de cáncer endometrial asociado al tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas.²²⁸ No se recomienda la biopsia endometrial o ultrasonografía de rutina en mujeres asintomáticas.

Ninguna prueba ha demostrado utilidad como despistaje en alguna población de mujeres. La vasta mayoría de mujeres con cáncer uterino asociado al uso de tamoxifeno presentaron spotting vaginal temprano.

El manejo de síntomas en mujeres con terapias hormonales adyuvantes a menudo requiere el control de los bochornos y el tratamiento de la depresión concurrente. La Venlafaxina ha sido

específicamente estudiada y es una terapia efectiva en la disminución de los bochornos.²²⁹ Evidencia reciente ha sugerido que el uso concomitante de tamoxifeno con ciertos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) (por ejemplo, paroxetina y fluoxetina) pueden disminuir los niveles plasmáticos del endoxifeno, un metabolito activo del tamoxifeno.^{230,231} Estos SSRIs pueden interferir en la conversión enzimática del tamoxifeno a endoxifeno por inhibición de una isoforma particular del citocromo P-450 (CYP2D6) involucrada en el metabolismo del tamoxifeno. Sin embargo, los SSRIs citalopram y venlafaxina parecen tener efectos mínimos sobre el metabolismo del tamoxifeno.

Las mujeres premenopáusicas que experimentan una falla ovárica temprana secundaria a la quimioterapia adyuvante y las mujeres postmenopáusicas que son tratadas con un inhibidor de aromatasa están en riesgo incrementado de desarrollar osteopenia u osteoporosis asociados a un mayor riesgo de fracturas óseas. Las guías por tanto recomiendan el monitoreo de la salud ósea durante la vigilancia de estas mujeres de alto riesgo,²³² al igual que el calcio suplementario y la vitamina D. El uso de un bisfosfonato es generalmente la intervención preferida para mejorar o mantener la densidad mineral ósea en mujeres con cáncer de mama con osteopenia u osteoporosis. Se recomienda un examen odontológico antes del inicio de la terapia con bisfosfonatos.

Una situación especial surge en las mujeres premenopáusicas al diagnóstico, que desarrollan amenorrea durante o luego del tratamiento y para quienes puede considerarse el uso de un inhibidor de aromatasa. La continuación o retorno de la función ovárica con o sin amenorrea luego de la quimioterapia ha sido documentada.^{189,190} Si un inhibidor de aromatasa es considerado en mujeres con amenorrea luego del tratamiento, se deben tomar los niveles basales de estradiol y gonadotropina y monitorizarlos de manera seriada si se inicia la terapia hormonal con un inhibidor de aromatasa.¹⁹⁰ La ooforectomía bilateral asegura el estado post-menopáusico en las mujeres jóvenes con amenorrea inducida por tratamiento y puede ser considerada antes del inicio de la terapia con un inhibidor de aromatasa en una mujer joven.

El seguimiento también incluye evaluación de la adherencia terapéutica del paciente a las terapias recibidas, como las terapias hormonales. Los predictores de adherencia pobre a la medicación incluyen la presencia de efectos secundarios asociados a la medicación y el entendimiento incompleto por parte de los pacientes sobre los beneficios asociados con la administración regular del medicamento.²³³ El panel recomienda la implementación de estrategias simples para potenciar la adherencia terapéutica de los pacientes a las terapias hormonales, como el cuestionario dirigido al paciente durante las visitas al consultorio, así como explicaciones breves y claras sobre el valor de tomar el medicamento regularmente y la importancia terapéutica de las terapias hormonales prolongadas.

Cáncer de Mama Estadio IV Metastásico o Recurrente

La evaluación del estadio en mujeres que presentan cáncer de mama metastásico o recurrente incluyen la historia clínica y examen físico, hemograma completo con conteo plaquetario, pruebas de función hepática, imágenes del tórax, gammagrafía ósea, radiografías de cualquier región ósea que presente dolor o aparezca anormal en la gammagrafía ósea, la consideración de tomografía o RMN del abdomen y pelvis, la documentación por biopsia de la primera recurrencia de ser posible y la determinación del estado de los receptores hormonales (RE y RP) y el estado HER2 si no se ha realizado previamente. El Panel generalmente no fomenta el uso del PET y PET/CT para la evaluación de pacientes con enfermedad recurrente, excepto en aquellas situaciones donde otros estudios de estadiaje son dudosos o sospechosos. Aunque hay evidencia limitada, en su mayoría retrospectiva, para apoyar el uso del PET para guiar el planeamiento del tratamiento a través de la determinación de la extensión de la enfermedad en pacientes selectos con enfermedad recurrente o metastásica,^{48,51,234,235} el Panel considera que la biopsia de los sitios dudosos o sospechosos proporciona mayor información en el estadiaje que el PET en este grupo de pacientes. La consejería genética puede recomendarse si el paciente es considerado de alto riesgo para cáncer de mama hereditario como se define en la Guía NCCN de Evaluación Genética/Familiar de Alto Riesgo: Cáncer de Mama y Ovario.

Sólo enfermedad local

Los pacientes con recurrencia local sólo están divididos en 3 grupos: aquellos quienes han sido tratados inicialmente sólo con mastectomía, mastectomía más radioterapia y aquellos que han recibido terapia conservadora de la mama. Los pacientes tratados con mastectomía deberían ser sometidos a resección quirúrgica de la recurrencia local (si puede conseguirse sin cirugía heroica) y radioterapia del campo comprometido en el tórax y ganglios de la cadena mamaria interna (si la pared torácica no ha sido previamente tratada o si la radioterapia adicional puede ser administrada con seguridad). El uso de la resección quirúrgica en este caso implica el uso de una escisión limitada de la enfermedad con la meta de obtener márgenes claros en la resección. La enfermedad recurrente, no reseccable de la pared torácica debería ser tratada con radioterapia si no se ha dado radiación anteriormente. Las mujeres con recurrencia local de enfermedad después de la terapia conservadora inicial de la mama deberían ser sometidas a una mastectomía total y disección ganglionar axilar si esta no se ha realizado anteriormente. Después del tratamiento local, las mujeres con recurrencias locales deberían ser consideradas para quimioterapia sistémica de duración limitada o terapia hormonal similar a la señalada en la sección de adyuvancia.

Las Guías incluyen la consideración de la adición de hipertermia a la irradiación para las recurrencias/metástasis localizadas (categoría 3). Han habido varios ensayos prospectivos randomizados comparando la radiación versus la radiación más hipertermia en el tratamiento de cánceres localmente avanzados/recurrentes, principalmente las recurrencias a la pared torácica en cáncer de mama.^{236,237} Mientras exista heterogeneidad entre los resultados de los estudios, una serie reciente con garantías de calidad estricta demostró un aumento estadísticamente significativo en la respuesta del tumor local y mayor duración del control local con la adición de hipertermia a la radiación comparado con solo radiación.²³⁷ No se ha mostrado diferencias en sobrevida global. La hipertermia local es técnicamente exigente y requiere de expertos y equipos especializados (ejemplo., el monitoreo de las temperaturas y manejo de posibles quemaduras del tejido). El Panel recomienda que el uso de hipertermia sea limitado a los centros que cuenten con el expertise, entrenamiento y equipos adecuados. La adición de hipertermia generó

una discusión sustancial y controversia entre los miembros del Panel por lo cual es una recomendación categoría 3.

Enfermedad Sistémica

El tratamiento sistémico del cáncer de mama recurrente o en estadio clínico IV prolonga la supervivencia y potencia la calidad de vida pero no es curativa. Por tanto, los tratamientos asociados a una mínima toxicidad son preferidos. Así, el uso de terapias hormonales mínimamente tóxicas es preferido a el uso de terapia citotóxica cuando esto sea posible.²³⁸

Estratificación de las Guías para la terapia de la enfermedad sistémica

Los pacientes con cáncer de mama recurrente o cáncer de mama metastásico al diagnóstico son inicialmente estratificados de acuerdo a la presencia o no de metástasis ósea (vea la sección de Bisfosfonatos, debajo). Estos 2 subgrupos de pacientes luego son estratificados nuevamente según el estado de los receptores hormonales y el HER2.

Bisfosfonatos

El tratamiento con bisfosfonatos tiene valor en los pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas.^{232,239} Las mujeres con metástasis ósea, especialmente si es lítica, deberían recibir bisfosfonatos (ejemplo, pamidronato o ácido zoledrónico) en combinación con citrato de calcio y vitamina D si la supervivencia esperada es de 3 meses o más y los niveles de creatinina están por debajo de 3.0 mg/dL (categoría 1).^{232,240-245} Los bisfosfonatos son dados en adición a la quimioterapia o terapia hormonal. El ácido zoledrónico puede ser superior al pamidronato en metástasis líticas de cáncer de mama.^{246,247}

Existe numerosos datos de estudios randomizados que apoyan el uso de bisfosfonatos en pacientes con enfermedad metastásica ósea. Los datos de los estudios clínicos randomizados incluye el uso de ácido zoledrónico y pamidronato en los Estados Unidos e ibandronato y clodronato en los países Europeos.^{241,241,247-252} En la enfermedad metastásica ósea, el tratamiento con bisfosfonatos está asociado con menores eventos óseos, fracturas patológicas y menor necesidad de radioterapia y cirugía para tratar el dolor óseo.

El uso de bisfosfonatos en enfermedad metastásica es una medida de cuidados paliativos. No se ha observado impacto en la supervivencia global en pacientes tratados con bisfosfonatos. La información indica que el ácido zoledrónico y pamidronato pueden darse en un programa de cada 3-5 semanas junto a la terapia antineoplásica (por ejemplo, terapia hormonal, quimioterapia o terapia biológica). El uso de bisfosfonatos debería ser acompañado por suplementos de calcio y vitamina D con dosis diarias de calcio de 1200 a 1500 mg y Vitamina D₃ 400 – 800 IU. Los agentes recomendados en los Estados Unidos son pamidronato 90 mg endovenoso en infusión de 2 horas o ácido zoledrónico 4 mg endovenoso en 15 min. Los estudios originales continuaron el tratamiento hasta por 24 meses; sin embargo, existe información limitada acerca de la seguridad del tratamiento después de ese tiempo.²⁵²⁻²⁵⁴ El riesgo de toxicidad renal requiere monitoreo de la creatinina sérica antes de la administración de cada dosis, reducción de dosis o discontinuación si la función renal está disminuida. Los resultados de los ensayos clínicos actuales apoyan el uso de bisfosfonatos hasta por dos años. Las duraciones más largas de terapia con bisfosfonatos pueden proporcionar un beneficio adicional, pero esto no ha sido aún demostrado en ensayos clínicos.

La osteonecrosis mandibular es una complicación recientemente reportada por el tratamiento con bisfosfonatos. En una revisión de más de 16,000 pacientes con cáncer, se ha documentado un aumento del riesgo de cirugía ósea facial o a la mandíbula junto con un aumento del riesgo de ser diagnosticado de condiciones inflamatorias u osteomielitis de la mandíbula con el uso de bisfosfonatos endovenosos. Se vió un riesgo absoluto de 5.48 eventos por 100 pacientes tratados, con un aumento en el riesgo asociado con el aumento de la dosis acumulativa de la droga.²⁵⁵

Se recomienda el examen dental e intervención odontológica preventiva antes del tratamiento con bisfosfonatos endovenosos y, de ser posible, deberían evitarse los procedimientos dentales durante el tratamiento con bisfosfonatos endovenosos. Los factores de riesgo adicionales para el desarrollo de osteonecrosis mandibular incluyen la administración de quimioterapia o corticoides y la pobre higiene oral con enfermedad periodontal y absceso dental.²⁵⁶

La confirmación de la enfermedad metastásica por imágenes incluye rayos x, TAC o RMN; y la evaluación inicial de los niveles séricos de calcio, creatinina, fósforo y magnesio deberían realizarse antes del inicio del tratamiento con bisfosfonatos endovenosos en el manejo de pacientes con enfermedad metastásica. La medición frecuente del calcio, fósforo y magnesio puede ser prudente ya que se han reportado casos de hipofosfatemia e hipocalcemia.

Terapia hormonal

Las mujeres con enfermedad recurrente o metastásica caracterizada por tumores con RE y/o RP positivos son candidatos apropiados para iniciar con terapia hormonal. En mujeres post-menopáusicas con terapia antiestrogénica previa y que están dentro del año de exposición a antiestrógenos, la evidencia apoya el uso de un inhibidor de aromatasa selectivo como terapia de primera línea preferida para la enfermedad recurrente.^{257,258} En mujeres postmenopáusicas que nunca han sido expuestas a un antiestrógeno o que tienen más de 1 año desde la terapia antiestrogénica previa, los inhibidores de aromatasa parecen tener resultados superiores comparados con el tamoxifeno, aunque las diferencias son modestas.²⁵⁹⁻²⁶² Por tanto, el tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa son opciones apropiadas en este escenario.

En mujeres premenopáusicas con terapia de antiestrogénica previa que están dentro del año de exposición al antiestrógeno, la terapia de segunda línea preferida es ooforectomía quirúrgica, por radioterapia o agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) con terapia hormonal como para mujeres postmenopáusicas. En las mujeres premenopáusicas sin exposición previa a un antiestrógeno, el tratamiento inicial es solo con un antiestrógeno, o supresión/ablación ovárica más terapia hormonal similar al de las mujeres postmenopáusicas (preferido).²⁶³

Muchas mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible se benefician del uso secuencial de terapias hormonales en el momento de la progresión de enfermedad. Por tanto, las mujeres con cánceres de mama que responden a una terapia hormonal con reducción del tumor o estabilización de la enfermedad a largo plazo (beneficio clínico) deberían recibir terapia hormonal adicional

en el momento de la progresión de enfermedad. Las terapias hormonales adicionales para segunda línea y terapia subsecuente están enumeradas en el algoritmo de terapia hormonal. El antiestrógeno fulvestrant es una opción de tratamiento en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptos hormonales positivos previamente tratados con un antiestrógeno o un inhibidor de aromatasa. El fulvestrant tiene ausencia de la actividad agonista estrogénica del tamoxifeno y es bien tolerada por ser una sola inyección intramuscular en el glúteo al mes. El fulvestrant parece ser al menos tan efectivo como el anastrozol en pacientes cuya enfermedad ha progresado al tamoxifeno^{264,265} y un re-análisis de estos estudios sugieren una mayor duración en respuesta que favorece al fulvestrant.²⁶⁶ Un estudio fase II del fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y progresión de enfermedad luego del uso de inhibidores de aromatasa documentó una tasa de respuesta parcial de 14.3% con un 20.8% adicional de pacientes que alcanzaron enfermedad estable por al menos 6 meses.²⁶⁷ Además, las tasas de beneficio clínico del exemestane y fulvestrant observadas en un ensayo fase III en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos que experimentaron progresión de enfermedad durante la terapia con un inhibidor de aromatasa no esteroideo fueron comparables (32.2% vs. 31.5%; P=0.853).²⁶⁸ Las terapias hormonales en mujeres postmenopáusicas incluyen los inhibidores de aromatasa selectivos no esteroideos (anastrozol y letrozol); inhibidores de aromatasa esteroideos (exemestane); antiestrógenos puros (fulvestrant); progestinas (acetato de megestrol); andrógenos (fluoximesterona); y estrógeno a dosis altas (etinilestradiol). En mujeres premenopáusicas, las terapias incluyen agonistas de LHRH (goserelina y leuprolide); ooforectomía quirúrgica o por radioterapia; progestinas (acetato de megestrol); andrógenos (fluoximesterona); y estrógeno a dosis altas (etinilestradiol). Después de la terapia hormonal de segunda línea, existe poca evidencia de alto nivel para seleccionar la secuencia óptima de terapia hormonal.

La terapia hormonal puede ser activa en pacientes con determinaciones negativas para RE y RP, especialmente en el tumor primario y en enfermedad de tejidos blandos y/o enfermedad ósea predominante.²⁶⁹⁻
²⁷¹ La terapia hormonal también está asociada con una toxicidad

relativamente baja. Además, las determinaciones de falsos negativos del estado tumoral de los RE y RP no son usuales y el estado de los receptores hormonales en los sitios primarios o metastásicos de la enfermedad pueden diferir. El Panel recomienda la consideración de un estudio de terapia hormonal para pacientes con enfermedad con receptores hormonales negativos o receptores hormonales positivos y hormonorrefractarios, y ubicados sólo en hueso, tejidos blandos o enfermedad visceral asintomática, independientemente del estado HER2 del tumor.

Quimioterapia Citotóxica

Las mujeres con tumores con receptores hormonales negativos con metástasis no sólo en el hueso o tejidos blandos o que están asociados con metástasis visceral sintomática, o que tienen tumores con receptores hormonales positivos que son hormonorrefractarios, deberían recibir quimioterapia. Una variedad de regímenes de quimioterapia parecen ser apropiados, como los resaltados en los algoritmos de tratamiento. La quimioterapia de combinación generalmente proporciona las tasas más altas de respuesta objetiva y tiempos más largos a la progresión, en comparación a la quimioterapia con agente único. Sin embargo, la quimioterapia de combinación está asociada con una mayor toxicidad, y con poco beneficio en sobrevida.²⁷²⁻²⁷⁵ Además, administrar agentes únicos secuencialmente disminuye la probabilidad de reducción de dosis. Por tanto, el Panel encuentra poca evidencia irrefutable para mencionar que la quimioterapia de combinación sea superior a los agentes únicos secuenciales. La práctica clínica estándar es continuar la quimioterapia de primera línea hasta progresión. Los efectos adversos pueden requerir reducción de dosis o suspensión de la quimioterapia antes de la progresión de enfermedad. Información limitada sugiere que la sobrevida libre de progresión puede prolongarse con el uso de quimioterapia continua versus quimioterapia de cursos más cortos.^{276,277} Debido a la falta de diferencias en sobrevida global, el uso de quimioterapia prolongada versus quimioterapia más corta necesita ser sopesada contra los efectos adversos de la quimioterapia continua sobre la calidad de vida.

Los agentes citotóxicos únicos y regímenes de quimioterapia de combinación recomendados por el Panel para el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica. Los agentes únicos son categorizados como “preferidos” u “otros” en base de un balance entre la eficacia, toxicidad y esquema de tratamiento de los fármacos. Así mismo, los regímenes de combinación son categorizados como “preferidos” u “otros”.

Por tanto las quimioterapias “preferidas” incluyen agentes únicos secuenciales o quimioterapia de combinación. Entre los agentes únicos de primera línea “preferidos”, el Panel incluye: los antraciclínicos-doxorrubicina, epirubicina y doxorrubicina liposomal pegilada; los taxanos,- paclitaxel, docetaxel y paclitaxel unido a la albúmina; antimetabolitos- capecitabina y gemcitabina; e inhibidores de microtúbulos que no son taxanos - vinorelbine. Entre los regímenes de combinación de primera línea “preferidos”, el Panel incluye ciclofosfamida, doxorrubicina y fluorouracilo (FAC/CAF); fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida (FEC); doxorrubicina, ciclofosfamida (AC); epirubicina, ciclofosfamida (EC); doxorrubicina en combinación con docetaxel o paclitaxel (AT); doxorrubicina, metotrexate, fluorouracilo (CMF); docetaxel, capecitabina; y gemcitabina, paclitaxel. Bajo el título de “otros” agentes únicos están la ciclofosfamida, cisplatino, etopósido oral (categoría 2B), vinblastina, mitoxantrona, ixabepilona y fluorouracilo en infusión continua. Como con la terapia hormonal, las respuestas secuenciales son a menudo observadas con la quimioterapia, apoyando el uso de los agentes únicos secuenciales o regímenes de quimioterapia de combinación. Las Guías actuales incluyen dosis y esquemas de estos agentes únicos y regímenes de combinación para cáncer de mama metastásico.

Un estudio reciente randomizó 715 mujeres con cáncer de mama recurrente o metastásico para quimioterapia de primera línea con paclitaxel con o sin bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).²⁷⁸ Este ensayo documentó una mayor sobrevida libre de progresión (11.8 meses vs. 5.9 meses; Hazard ratio 0.60; P <0.001) favoreciendo al bevacizumab más paclitaxel comparado con solo paclitaxel. Ninguna diferencia significativa en sobrevida global fue observada cuando los 2 grupos fueron comparados.

Guías de Práctica Clínica:

Cáncer de Mama

Ixabepilona, un análogo de la epotilona B, es un agente nuevo en el tratamiento del cáncer de mama recurrente o metastásico como agente único (categoría 2A) o en combinación con capecitabina (categoría 2B), ambos dentro del grupo de "otras opciones activas". El uso de ixabepilona como monoterapia ha sido evaluado en varios ensayos fase II en mujeres con cáncer de mama metastásico. Como un tratamiento de primera línea en pacientes previamente tratados con antraciclínicos;²⁷⁹ en pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a taxanos;²⁸⁰ y en pacientes con cáncer de mama avanzado resistente a un antraciclínico, un taxano y capecitabina.²⁸¹ En los estudios fase II, las tasas de respuesta objetiva, mediana de duración de la respuesta y mediana de duración de la sobrevida global fue del 41.5% (95% CI, 29.4% a 54.4%), 8.2 meses (95% CI, 5.7 a 10.2 meses) y 22.0 meses (95% CI, 15.6 a 27.0 meses) como tratamiento de primera línea,²⁷⁹ 12% (95% CI, 4.7 a 26.5%), 10.4 meses y 7.9 meses para los pacientes resistentes a taxanos,²⁸⁰ y 11.5% (95% CI, 6.3 a 18.9%), 5.7 meses y 8.6 meses para los pacientes previamente tratados con un antraciclínico, un taxano y capecitabina.²⁸¹ En el estudio de Perez et al., las toxicidades de grado 3/4 relacionadas al tratamiento incluyeron neuropatía sensorial periférica (14%) y neutropenia (54%).²⁸¹ Además, un estudio fase III comparó ixabepilona más capecitabina versus capecitabina sola en mujeres con cáncer de mama metastásico progresado al tratamiento con antraciclínicos y taxanos.²⁸² El objetivo primario, sobrevida libre de progresión (SLP), fue 5.8 meses vs. 4.2 meses (hazard ratio=0.75, 95% CI, 0.64 a 0.88; P=0.0003), y la tasa de respuesta objetiva fue del 35% vs. 14% (P<0.0001) en los 2 brazos del estudio. No se reportaron datos acerca de la sobrevida global, aunque la incidencia de muerte relacionada al tratamiento como resultado de la neutropenia fue sustancialmente mayor en el brazo de la combinación.

El fracaso en alcanzar una respuesta tumoral luego de 3 regímenes de quimioterapia secuenciales o un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 3 ó más es una indicación para manejo de soporte. En este contexto, la falla a la respuesta de un régimen de quimioterapia significa la ausencia de incluso una respuesta marginal ante un régimen de quimioterapia dado. La respuesta a un régimen de quimioterapia seguido de progresión de enfermedad no se considera falla a la respuesta.

Los pacientes con cáncer de mama metastásico frecuentemente desarrollan un número de problemas anatómicamente localizados que pueden beneficiarse de irradiación local, cirugía o quimioterapia regional (ejemplo, metotrexate intratecal para carcinomatosis leptomeningea).

Terapia dirigida al HER2

Los pacientes con tumores HER2 positivos pueden obtener beneficio del tratamiento con trastuzumab como agente único o en combinación con agentes selectos de quimioterapia, o la combinación de capecitabina más lapatinib para aquellos pacientes refractarios a la terapia con un antraciclínico, un taxano y trastuzumab. El Panel recomienda seleccionar pacientes para la terapia dirigida contra el HER2 si el tumor es HER2 positivo por FISH ó por IHC 3+. Las recomendaciones para las pruebas del HER2 están descritas en la guía. Los pacientes con tumores HER2 0 ó 1+ por IHC ó FISH no amplificado tienen tasas muy bajas de respuesta a la terapia dirigida contra el HER2 y la terapia con trastuzumab o lapatinib no esta justificada.²⁸³ La adecuada estandarización y validación de las pruebas para HER2 por FISH e IHC usadas en la práctica clínica son una preocupación y los datos sugieren que las determinaciones falso-positivas son comunes.^{59,61,64,65,284} Las recomendaciones respecto a las pruebas para HER2 han sido publicadas.^{64,65}

En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, se recomienda el trastuzumab en primera línea en combinación con agentes de quimioterapia selectos⁷⁸ o como agente único^{77,79}. Los ensayos randomizados mostraron beneficio al añadir trastuzumab a otros agentes incluyendo paclitaxel con o sin carboplatino,^{78,283,285,286} docetaxel,²⁸⁶ y vinorelbine,²⁸⁶ o como agente único⁷⁹ para pacientes con enfermedad HER2 positiva. Además, la combinación de trastuzumab y capecitabina también ha mostrado eficacia como régimen de primera línea que contiene trastuzumab en este grupo de pacientes.^{287,288} El Panel cree que el 27% de frecuencia de disfunción cardíaca significativa en pacientes tratados con la combinación de trastuzumab y doxorubicina/ciclofosfamida en pacientes con enfermedad metastásica es muy alta para el uso de esta combinación fuera del marco de un ensayo clínico prospectivo.^{78,289}

El Panel recomienda la continuación del bloqueo del HER2 en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que progresan a los regímenes de primera línea con trastuzumab. Esta recomendación también se aplica a la clase relativamente nueva de pacientes que son diagnosticados con enfermedad metastásica HER2 positiva luego de la exposición previa al trastuzumab en el manejo adyuvante. Varios ensayos recientes han demostrado el beneficio en la continuación de la terapia con trastuzumab luego de la progresión de enfermedad con un régimen que contiene trastuzumab.²⁹⁰⁻²⁹² El régimen de capecitabina más lapatinib también es una opción para pacientes con enfermedad HER2 positiva que ha progresado a un régimen que contiene trastuzumab. Un estudio fase III comparó lapatinib más capecitabina versus capecitabina sola en mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico refractario a trastuzumab y con tratamiento previo con un antraciclínico y un taxano en la terapia de cáncer de mama metastásico o manejo adyuvante.²⁹³ El tiempo a la progresión se incrementó en el grupo que recibió terapia de combinación cuando fue comparado con el grupo que recibió monoterapia con capecitabina (8.4 meses vs. 4.4 meses; hazard ratio=0.49, 95% CI, 0.34-0.71; P<0.001). Además, los resultados del estudio fase III en los cuales los pacientes con cáncer de mama metastásico fuertemente pre-tratados y con progresión de enfermedad al trastuzumab fueron asignados al azar para monoterapia con lapatinib o trastuzumab más lapatinib demostraron que la sobrevida libre de progresión se incrementó desde 8.1 semanas a 12 semanas (P=0.008) con la combinación.²⁹⁴ La guía actual incluye dosis y esquemas de quimioterapia con agentes únicos y regímenes para el uso en combinación con trastuzumab o lapatinib para el cáncer de mama metastásico y para la combinación de lapatinib con trastuzumab. Basados en la ausencia de información, el Panel no recomienda la adición de quimioterapia a la combinación con trastuzumab/lapatinib. Se desconoce la duración óptima de la terapia dirigida contra el HER2 en pacientes con control de enfermedad a largo plazo.

Cirugía

El alcance del tratamiento primario recomendado por el Panel del NCCN para mujeres con cáncer de mama metastásico y un tumor

primario intacto es la terapia sistémica, con consideración de cirugía después del tratamiento sistémico inicial para aquellas mujeres que requieran paliación de síntomas o con complicaciones inminentes, como ulceración de la piel, hemorragia, formación fúngica y dolor.²⁹⁵ Generalmente tal cirugía debería ser realizada sólo si la depuración local completa del tumor puede realizarse y si otros sitios de enfermedad no ponen en riesgo la vida del paciente de manera inmediata. Alternativamente, la radioterapia puede ser considerada como una opción a la cirugía. A menudo tal cirugía requiere la colaboración entre el cirujano de mamas y el cirujano reconstructivo para proporcionar control óptimo del cáncer y cierre de la herida.

Los estudios retrospectivos recientes sugieren un beneficio potencial en sobrevida con la escisión completa del tumor de la mama en pacientes seleccionados con cáncer de mama metastásico.²⁹⁶⁻²⁹⁹ Existen sustanciales sesgos de selección en todos estos estudios y probablemente confundan los resultados del estudio.^{300,301} No obstante, el Panel reconoce la necesidad de ensayos clínicos randomizados que se ocupen de los riesgos y beneficios de la terapia local en los pacientes con enfermedad en estadio clínico IV mientras eliminen los sesgos de selección. Se fomenta el reclutamiento de pacientes en tales ensayos.

Situaciones Especiales

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget de la mama es una manifestación rara del cáncer de mama caracterizado por células neoplásicas en la epidermis del complejo pezón-areola.³⁰² Se presenta comúnmente con eczema de la areola, hemorragia, ulceración y comezón del pezón. El diagnóstico es a menudo tardío por la naturaleza rara de esta condición y confusión con otras condiciones dermatológicas. Existe otro cáncer asociado en alguna parte de la mama hasta en un 80-90% de los casos.³⁰³⁻³⁰⁵ Los cánceres asociados no están necesariamente ubicados cerca al complejo pezón-areola y pueden ser DCIS o carcinoma invasivo.

Las mujeres con signos clínicos que causen sospecha de enfermedad de Paget requieren una historia clínica, examen físico completo, e imágenes diagnósticas de la mama. Cualquier lesión de la mama identificada por imagen o examen físico debería ser evaluado de acuerdo a las Guías NCCN de Diagnóstico y Despijaje de Cáncer de Mama. La piel del complejo pezón-areola debería ser sometida a una biopsia quirúrgica incluyendo el grosor total de la epidermis y al menos una porción de cualquier parte del complejo pezón-areola clínicamente involucrada. Cuando la biopsia del complejo pezón-areola es positivo para enfermedad de Paget, la RMN de mamas es recomendado para definir la extensión de la enfermedad e identificar tumores adicionales.^{305,306}

No hay información de categoría 1 que específicamente afronte el manejo local de la enfermedad de Paget. La terapia sistémica está basada en el estadio y las características biológicas de cualquier cáncer subyacente, y está apoyado por la evidencia citada en las guías de tratamiento del cáncer de mama de acuerdo a su estadio.

El manejo de la enfermedad de Paget ha sido tradicionalmente la mastectomía total con disección axilar. La mastectomía total permanece como una opción razonable para los pacientes sin tener en cuenta la ausencia o presencia de un cáncer de mama asociado.³⁰³ Información reciente demuestra que el control local satisfactorio puede ser alcanzado con cirugía conservadora incluyendo la escisión con márgenes negativos de cualquier cáncer de mama subyacente junto con la resección del complejo pezón-areola seguido por radioterapia a toda la mama.³⁰⁷⁻³¹² El riesgo de recurrencia ipsilateral en la mama después de la resección del complejo pezón-areola con terapia conservadora de la mama y radioterapia con o sin un cáncer asociado es similar al de la cirugía conservadora de la mama y radioterapia con el típico carcinoma invasivo o in situ.

Para la enfermedad de Paget sin cáncer asociado (ejemplo, sin masa palpable o anomalía en la imagen), se recomienda que la cirugía conservadora de la mama consista en la remoción entera del complejo pezón-areola con un margen negativo del tejido mamario subyacente. En los casos con un cáncer asociado en otro lado de la mama, la

cirugía incluye el retiro del complejo pezón-areola con un margen negativo y la remoción del cáncer periférico usando una técnica estándar de conservación de la mama para alcanzar márgenes negativos. No es necesario eliminar el complejo pezón-areola y el cáncer periférico en continuidad en un espécimen quirúrgico único o a través de una sola incisión. La mastectomía también permanece como una opción apropiada de tratamiento.

La estadificación ganglionar axilar no es necesaria cuando la terapia conservadora de la mama es usada para tratar la Enfermedad de Paget asociada a un DCIS subyacente en ausencia de un cáncer invasivo luego del examen clínico, evaluación de imágenes y biopsia completa del grosor de la piel del complejo pezón-areola comprometido. En presencia de un cáncer de mama invasivo subyacente tratado con cirugía conservadora de la mama, la cirugía axilar debería realizarse de acuerdo a las guías de Estadificación Quirúrgica Axilar. En los casos tratados con mastectomía total, el estadiaje axilar es recomendado en los pacientes con enfermedad invasiva y también debería ser considerada en los pacientes con DCIS subyacente sin evidencia de enfermedad invasiva porque la patología final podría revelar un cáncer invasivo en el espécimen de mastectomía y la mastectomía impide una biopsia de ganglio centinela subsecuente. Dos estudios retrospectivos recientemente reportados han proporcionado evidencia para un grado superior de precisión en la identificación de los ganglios centinela en pacientes con Enfermedad de Paget.^{313,314} Los pacientes tratados con conservación de la mama deberían recibir irradiación completa de la mama. El campo de irradiación extendido a los ganglios linfáticos regionales debería ser usado en los casos de un cáncer de mama invasivo asociado a ganglios linfáticos comprometidos, como en cualquier cáncer de mama. Una radiación con boost debería ser considerada al sitio del complejo pezón-areola reseca y cualquier sitio de cáncer asociado reseca, de ser posible.

Las mujeres con un cáncer invasivo asociado tienen un riesgo sustancial de desarrollar metástasis. La terapia adyuvante sistémica debería ser administrada de acuerdo al estadio del cáncer. Las mujeres con enfermedad de Paget con terapia conservadora de la mama y sin un cáncer asociado o aquellas con DCIS asociado deberían considerar el

uso de tamoxifeno para la reducción del riesgo. Aquellas con un cáncer invasivo asociado deberían recibir terapia sistémica adyuvante basada en el estadio y el estado de los receptores hormonales.

Tumores filoides de la mama (también conocidos como tumores filoides, cistosarcomas filoides)

Los tumores filoides de la mama son raros, abarcan tanto los elementos estromales como epiteliales.³¹⁵ Los tumores filoides en pueden ser de subtipo benigno, borderline o maligno, aunque no hay consenso uniforme sobre el criterio para asignar el subtipo o para predecir el comportamiento biológico.³¹⁶ La clasificación en subtipos de los tumores filoides parecen menos importantes para el riesgo de recurrencia en comparación a los márgenes de resección libres de tumor alcanzados por el tratamiento quirúrgico. El diagnóstico de los tumores filoides antes de la biopsia por escisión/tumorectomía es poco común. Los tumores filoides ocurren en una distribución de edad mayor al del fibroadenoma, menor que los cánceres ductales y lobulillares invasivos, y con una edad media entre los 40's.³¹⁷ Los tumores filoides a menudo crecen rápidamente y son usualmente indoloros. Los tumores filoides a menudo aparecen en el ultrasonido y la mamografía como fibroadenomas, y la citología por aspiración con aguja fina y hasta biopsia con aguja core son inadecuadas para distinguir de forma fiable a los tumores filoides de los fibroadenomas.³¹⁷ Por tanto en el contexto de un fibroadenoma grande o de rápido crecimiento, la biopsia por escisión debería ser considerada para excluir un tumor filolide por patología. Los pacientes con Síndrome de Li-Fraumeni (mutación de la línea germinal del p53, vea Guías NCCN de Evaluación Genética/Familiar de Alto Riesgo) tienen un aumento del riesgo de padecer de tumores filoides.³¹⁸ Las recurrencias locales de los tumores filoides son el sitio más común de recurrencia. Las recurrencias a distancia ocurren en el pulmón y pueden ser nódulos sólidos o cavidades de paredes delgadas.

El tratamiento de los tumores filoides (los cuales incluyen los subtipos benigno, borderline y maligno) es con escisión quirúrgica local con márgenes libres de tumor de 1 cm o más. La tumorectomía o mastectomía parcial son las terapias quirúrgicas preferidas. La mastectomía total es necesaria sólo si los márgenes negativos no

pueden ser obtenidos por tumorectomía o mastectomía parcial.³¹⁹ Ya que los tumores filoides raramente hacen metástasis a los ganglios axilares, el estadiaje quirúrgico axilar o la disección de los ganglios axilares no es necesaria a menos que los ganglios linfáticos sean patológicos al examen clínico.³²⁰ En aquellos pacientes que experimentan recurrencia local, una resección de la recurrencia con márgenes quirúrgicos amplios libres de tumor debería realizarse. Algunos miembros del Panel recomiendan radioterapia local a la mama o a la pared torácica restante luego de la resección de la recurrencia local, pero esta recomendación es controversial (categoría 2B).³²¹

A pesar que el componente epitelial de la mayoría de los tumores filoides contiene receptores de estrógeno (58%) y/o receptores de progesterona (75%),³²² la terapia endocrina no tiene un rol comprobado en el tratamiento de los tumores filoides. De la misma forma, no existe evidencia de que la quimioterapia citotóxica adyuvante proporcione beneficios en la reducción de las recurrencias o muerte. En el caso inusual que experimenten una recurrencia sistémica (usualmente en los pulmones), el tratamiento debería ser según lo recomendado en las Guías del NCCN para Sarcomas de Tejidos Blandos.

Cáncer de mama durante el embarazo

El cáncer de mama que ocurre con el embarazo es un evento clínico infrecuente. En un estudio del registro de California, hubo 1.3 cánceres de mama diagnosticados por cada 10,000 nacimientos.³²³ Desafortunadamente, el cáncer de mama durante el embarazo es a menudo con ganglios axilares positivos y con un tamaño tumoral grande. Histológicamente los tumores son pobremente diferenciados, frecuentemente con receptores de estrógeno y progesterona negativos y aproximadamente el 30% son HER2 positivos.^{324,325} El diagnóstico es a menudo tardío porque ni el paciente, ni el médico sospechan en neoplasia.

La evaluación de la paciente gestante con sospecha de cáncer de mama debería incluir un examen físico con particular atención a la mama y los ganglios linfáticos regionales. La mamografía con blindaje puede realizarse con seguridad y la precisión reportada es mayor del 80%.³²⁶ Puede usarse el ultrasonido a la mama y los ganglios linfáticos regionales para evaluar la extensión de la enfermedad y también para guiar la

biopsia. El ultrasonido puede ser reportado como anormal hasta en el 100% de los cánceres de mama que ocurren durante el embarazo.³²⁶ Las biopsias para la evaluación citológica de una masa mamaria sospechosa puede realizarse por punción con aguja fina (PAF) de la mama y a los ganglios linfáticos sospechosos. Sin embargo, la técnica preferida es la biopsia con aguja core. Esta proporciona tejidos para la confirmación histológica de enfermedad invasiva así como tejido adecuado para el análisis de receptores hormonales y el HER2.

La evaluación del estadiaje de una paciente gestante con cáncer de mama puede ser guiada por el estadio clínico de la enfermedad. Para tumores T1-T2 por clínica con ganglios negativos, una radiografía de tórax (con blindaje), evaluación de la función hepática, renal y hemograma completo con fórmula diferencial son apropiados. En los pacientes que tienen lesiones en la mama T3 por evaluación clínica o con ganglios positivos, además de lo ya mencionado, una ecografía hepática y considerar la revisión por RMN de la columna torácica y lumbar sin contraste. La documentación de la presencia de metástasis puede alterar el plan de tratamiento e influenciar en la decisión del paciente con respecto a continuar con el embarazo. Una evaluación del embarazo debería incluir una consulta con el gineco-obstetra y revisar los antecedentes de riesgo materno como hipertensión, diabetes y complicaciones en embarazos previos. La documentación del crecimiento, desarrollo fetal y edad fetal por medio de la evaluación ecográfica es apropiada. La estimación de la fecha del parto ayudará a la planificación de la quimioterapia sistémica. Además, la consulta al gineco-obstetra debería incluir asesoramiento respecto a la continuación o culminación del embarazo. El asesoramiento de la gestante con cáncer de mama debería incluir una revisión de las opciones de tratamiento las cuales incluyen mastectomía o cirugía conservadora de la mama así como el uso de terapia sistémica. El procedimiento quirúrgico usado con mayor frecuencia ha sido la mastectomía radical modificada. Sin embargo, Kuerer et al. ha mostrado que la cirugía conservadora de la mama es posible si la radioterapia puede ser diferida hasta el periodo post-parto,³²⁷ la terapia conservadora de la mama durante el embarazo no parece tener un impacto negativo en la sobrevivencia.^{327,328} Cuando la cirugía es realizada a las 25 semanas de gestación o después, los especialistas

gineco-obstetras y neonatólogos deben estar presentes y disponibles inmediatamente en el caso de un parto precipitado de un feto viable.

Aunque existe un número limitado de reportes de casos, aislados y pequeños estudios retrospectivos que evalúan la biopsia del ganglio centinela en pacientes con gestación,^{329,330} la sensibilidad y especificidad del procedimiento no han sido establecidos en este contexto. Por tanto, No hay información suficiente sobre la cual basar las recomendaciones para su uso en mujeres embarazadas. Las decisiones relacionadas al uso de la biopsia del ganglio centinela durante el embarazo debería ser individualizada. Una revisión reciente de las contraindicaciones relativas y absolutas de la biopsia del ganglio centinela concluyó que esta no debería ser realizarse en mujeres con embarazos por debajo de las 30 semanas.³³¹ Existe información limitada, sólo reportes de casos y estimaciones de las dosis de radiación fetal respecto al uso de un trazador radiactivo (ejemplo, azufre coloidal, tecnecio 99m).³³²⁻³³⁴ No se recomienda el uso de tinción de azul de isosulfan o azul de metileno para los procedimientos de biopsia del ganglio centinela durante el embarazo.

Las indicaciones para la quimioterapia sistémica son las mismas en la paciente con gestación como para la paciente con cáncer de mama sin gestación, aunque la quimioterapia no debería ser administrada durante el primer trimestre del embarazo. La experiencia más grande en gestación ha sido con antraciclínicos y quimioterapia con agentes alquilantes.^{335,336} La información recolectada de la exposición a la quimioterapia intra-útero indica que el primer trimestre conlleva el riesgo más alto de malformaciones fetales.^{337,338} Los riesgos de malformación fetal en el segundo y tercer trimestre son aproximadamente 1.3%, lo cual no difiere a la de los fetos no expuestos a quimioterapia durante el embarazo. Si se inicia la terapia sistémica, es apropiado el monitoreo fetal antes de cada ciclo de quimioterapia. La quimioterapia durante el embarazo no debería darse después de la semana 35 de gestación o dentro de las 3 semanas del parto planificado para evitar el potencial de complicaciones hematológicas al momento del parto. Información reciente de un estudio prospectivo de una sola institución indica que la quimioterapia con FAC (5-FU 500 mg/m² IV día 1 y 4, doxorubicina 50 mg/m² en

infusión EV por 72 horas y ciclofosfamida 500 mg/m² IV día 1) puede ser dada con relativa seguridad durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.³³⁶ Ondansetrón, lorazepam y dexametasona pueden ser usados como parte del régimen antiemético en la pre-quimioterapia. Como lo reportado por Gwyn et al., la mediana de edad gestacional en el parto fue de 38 semanas, más del 50% de los pacientes tuvieron partos vaginales y no hubo ninguna muerte fetal. Una actualización de esta experiencia reportada en 57 mujeres tratadas con FAC de manera adyuvante o neoadyuvante. Hubo 57 nacimientos vivos. Una encuesta a padres/cuidadores reportó sobre la salud de 40 niños. Hubo 1 niño con síndrome de Down y 2 con anomalías congénitas (pie equinovaro; reflujo ureteral bilateral congénito). Se reporta que los niños son saludables y progresan bien en la escuela.^{336,339}

El ondansetrón, lorazepam y dexametasona pueden ser usados como parte del régimen antiemético en la pre-quimioterapia.

Hay información limitada sobre el uso de taxanos en la gestación y su uso no es recomendado durante el embarazo.³⁴⁰⁻³⁴⁴ Si un taxano está clínicamente indicado, podría ser usado en el contexto del post-parto. Las opciones de quimioterapia preferidas son aquellos regímenes basados en doxorubicina los cuales ya han sido evaluados en las pacientes gestantes.

Sólo hay reportes de casos acerca del uso del trastuzumab durante la gestación.³⁴⁵⁻³⁵² Cinco de estos reportes de casos indicaron oligo- o anhidramnios con la administración de trastuzumab; la insuficiencia renal fetal ocurrió en un caso. Si el trastuzumab es lo indicado, debería ser administrado en el periodo post-parto.

Un solo reporte de casos de exposición en el primer trimestre a lapatinib durante el tratamiento para cáncer de mama reportó un parto sin complicaciones, de una neonata saludable.³⁵³

La terapia hormonal y la radioterapia están contraindicadas durante el embarazo. Por tanto, la terapia hormonal y la radioterapia, si están indicadas, no deberían ser iniciadas hasta el periodo post-parto.

La comunicación entre el oncólogo y el especialista gineco-obstetra es esencial en cada visita y decisión del tratamiento del paciente.

Cáncer de mama de tipo inflamatorio

El cáncer de mama de tipo inflamatorio (CMI) es una forma rara y agresiva de cáncer de mama que se calcula representa el 1%-6% de los casos de cáncer de mama en los Estados Unidos.^{354,355} El CMI es un diagnóstico clínico que requiere eritema y edema (peau d'orange) de un tercio o más de la piel de la mama con un eritema de borde palpable. El CMI es clasificado de acuerdo a la 6ta edición del *AJCC Cancer Staging Manual* como cáncer de mama de estadio IIIB, estadio IIIC o estadio IV, dependiendo del grado de compromiso ganglionar y si hay metástasis a distancia. El tumor primario del CMI es clasificado como un T4d por definición, incluso cuando no hay masa palpable aparente en la mama. En la imagen radiográfica, los hallazgos del engrosamiento de la piel y, en algunos casos, una masa subyacente es observada. A pesar del uso del término "inflamatorio", los rasgos clínicos característicos del CMI son debidos al bloqueo de los vasos linfáticos dermales por émbolos tumorales. Aunque una biopsia es requerida para evaluar la presencia de cáncer en el tejido mamario y los vasos linfáticos dermales, el diagnóstico de CMI está basado en los hallazgos clínicos y el compromiso de los vasos linfáticos no es ni requerido, ni suficiente por si mismo, para asignar un diagnóstico de CMI.^{5,356} El diagnóstico diferencial incluye celulitis de la mama y mastitis.

En el pasado, el CMI ha sido a menudo puesto bajo el título general de cáncer de mama localmente avanzado. Existe evidencia creciente que menciona que los pacientes con CMI, cuando son comparados a aquellos con formas no inflamatorias de cáncer de mama localmente avanzadas, tienen mayor probabilidad de ser HER2 positivos y con receptores hormonales negativos.^{357,358} tienen un pronóstico menos favorable^{359,360} (por ejemplo, la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue del 35% y 50% para el estado inflamatorio vs el no inflamatorio [P=0.020]³⁶¹) y son más jóvenes al debut de la enfermedad.³⁶² El Panel reconoce que los estudios que se enfocan en la caracterización genética del CMI son necesarios para definir con mayor claridad el CMI como una entidad propia y para optimizar su tratamiento.^{363,364} No obstante, la evidencia actual proporciona justificación para una guía separada para el diagnóstico diferencial y tratamiento de los pacientes con CMI.

Las mujeres con un diagnóstico clínico/patológico de CMI sin metástasis a distancia (estadio T4d, N0-N3, M0) deberían ser sometidas a un estadiaje completo. Las recomendaciones incluyen una historia clínica y examen físico completos incluyendo un hemograma completo con conteo plaquetario. Las evaluaciones para la presencia de metástasis a distancia incluyen pruebas de función hepática, gammagrafía ósea (categoría 2B), imágenes por TAC de tórax, abdomen y pelvis (categoría 2B; categoría 2A para imágenes por TAC de tórax cuando hay síntomas respiratorios presentes). La evaluación de la extensión local de enfermedad determinada por el uso de mamografía bilateral diagnóstica, con el uso de ultrasonido cuando sea necesario. La RMN de la mama es opcional. La revisión de la patología y determinaciones del estado de los receptores hormonales y del HER2 del tumor deben realizarse antes de la quimioterapia.

El tratamiento de pacientes con CMI debería involucrar un alcance de modalidad combinada.³⁵⁵ El beneficio de la quimioterapia pre-operatoria seguido por mastectomía sobre la quimioterapia pre-operatoria sola en pacientes con CMI fue demostrada en un análisis retrospectivo en el cual las tasas menores de recurrencia y la mayor supervivencia específica de la enfermedad favorecieron a la modalidad combinada.³⁶⁵ Los resultados de un estudio retrospectivo en pacientes con CMI realizados por un periodo de 20 años en el M.D. Anderson demostró que el tratamiento inicial con quimioterapia basada en doxorubicina seguida de terapia local (por ejemplo, radioterapia, mastectomía, o ambos) y quimioterapia post-operatoria adicional resultó en una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 15 años del 28%.³⁶⁶ Apoyo adicional para el uso de quimioterapia pre-operatoria basada en antraciclínicos proviene del único ensayo randomizado en pacientes con CMI. En este estudio. Las tasas de supervivencia a 5 años fueron del 44% cuando los regímenes basados en epirubicina/ciclofosfamida fueron administrados como terapia inicial.³⁶⁷ Un estudio retrospectivo reciente ha demostrado que la adición de un taxano a un régimen basado en antraciclínicos mejora la SLE y la supervivencia global en pacientes con CMI con RE negativos.³⁶⁸ Una revisión sistemática reciente encontró evidencia para asociar la intensidad de la terapia pre-operatoria y la probabilidad de una respuesta patológica completa.³⁶⁹

Se ha sabido por muchos años que el tratamiento quirúrgico primario en pacientes con CMI está asociado con resultados muy pobres.³⁷⁰ El uso de cirugía conservadora de la mama en pacientes con CMI ha sido asociada con pobres resultados cosméticos, e información limitada sugiere que las tasas de recurrencia local pueden ser mayores en comparación con la mastectomía.

El Panel recomienda quimioterapia pre-operatoria con un régimen basado en antraciclínicos con o sin taxanos para el tratamiento inicial de pacientes con CMI. La inclusión del trastuzumab en el régimen de quimioterapia es recomendado para los pacientes con enfermedad HER2 positiva. Los pacientes con un diagnóstico clínico/patológico de CMI no deberían ser tratados con cirugía antes de la quimioterapia. Los pacientes que responden a la quimioterapia pre-operatoria deberían ser sometidos a mastectomía con disección ganglionar axilar; la terapia conservadora de la mama no es recomendada para pacientes con CMI. Cualquier quimioterapia adicional planeada debería ser completada después de la mastectomía seguida posteriormente por terapia hormonal en pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos. Si el CMI es HER2 positivo, la terapia con un año de trastuzumab es recomendada. Finalmente, la irradiación post-mastectomía a la pared torácica y en ganglios regionales es recomendada al término de cualquier quimioterapia planeada. La mastectomía no es recomendada en pacientes con CMI que no responden a la quimioterapia pre-operatoria. La quimioterapia sistémica adicional y/o irradiación pre-operatoria deberían considerarse en estos pacientes y los pacientes que responden a esta terapia secundaria deberían ser sometidos a mastectomía y subsecuente al tratamiento descrito anteriormente. Los pacientes con CMI en estadio clínico IV o recurrente deberían ser tratados de acuerdo a las guías para recurrencia/enfermedad en estadio clínico IV.

Cáncer de mama axilar

La metástasis axilar de un cáncer de mama oculto representa aproximadamente el 3-5% de los cánceres de mamas. La evidencia para apoyar las recomendaciones sobre el manejo de estos pacientes proviene de un número limitado de estudios retrospectivos involucrando poca cantidad de pacientes^{371,372,373} (vea también referencias ahí

dentro). Aunque el tratamiento de las mujeres con metástasis axilar de un tumor primario desconocido ha involucrado típicamente la mastectomía y la disección ganglionar axilar, algunos de estos pacientes también han sido exitosamente tratados con disección ganglionar axilar seguida por radioterapia.^{372,373}

Hay algo de evidencia para indicar que la RMN de mamas puede facilitar la identificación del cáncer de mama oculto y ayudar a seleccionar a aquellos pacientes que probablemente se beneficien más de la mastectomía. Por ejemplo, en un estudio de 40 pacientes con cáncer de mama comprobados por biopsia axilar y una mamografía negativa o indeterminada, la RMN identificó lesión en la mama en un 70% de los pacientes.³⁷³ Además, de los 7 pacientes con RMN negativa que subsecuentemente fueron sometidos a una disección ganglionar axilar y radioterapia a toda la mama, no se evidenció recurrencia local en una mediana de seguimiento de 19 meses.

Las Guías de la NCCN de Primario no Conocido proporcionan una orientación sobre el diagnóstico y plan de trabajo inicial en los pacientes con una masa axilar sospechosa en ausencia de algún signo de tumor primario. (También es importante observar que un pequeño subgrupo de pacientes puede tener un cáncer primario en la cola axilar de la mama.) Estas guías también proporcionan recomendaciones para un plan de trabajo adicional, incluyendo TAC de tórax y abdominal para evaluar la evidencia de metástasis a distancia en pacientes diagnosticados con adenocarcinoma (o carcinoma especificado de otra forma) en los ganglios axilares sin evidencia de una lesión primaria de la mama; en particular, la RMN de mamas y la ecografía son recomendados. La ecografía axilar también debería realizarse.

Los pacientes con RMN positiva deberán ser sometidos a una mayor evaluación con biopsia guiada por ecografía o RMN y recibir tratamiento de acuerdo al estadio clínico del cáncer de mama. Las recomendaciones de tratamiento para aquellos con enfermedad con RMN negativa están basadas en el estadiaje ganglionar. Para los

pacientes con enfermedad T0,N1,M0, las opciones incluyen mastectomía más disección del ganglionar axilar o disección ganglionar axilar más irradiación a toda la mama con o sin irradiación ganglionar. La quimioterapia sistémica, terapia hormonal o trastuzumab es dada de acuerdo a las recomendaciones para enfermedad en estadios II ó III. La quimioterapia neoadyuvante, trastuzumab y terapia hormonal deberán ser consideradas en pacientes con enfermedad T0, N2-N3,M0 seguidas por disección ganglionar axilar y mastectomía al igual que en pacientes con enfermedad localmente avanzada.

Resumen

Las opciones terapéuticas en pacientes con cáncer de mama no invasivo o invasivo son complejas y variadas. En muchos casos, el paciente y el médico tienen la responsabilidad de explorar y seleccionar juntos la opción más apropiada entre las alternativas disponibles.

Con pocas excepciones, las recomendaciones de evaluación, tratamiento y seguimiento en estas Guías están basadas en los resultados de ensayos clínicos pasados y presentes. Sin embargo, no hay una sola situación clínica en la cual el tratamiento del cáncer de mama haya sido optimizado con respecto a maximizar la cura o minimizar la toxicidad y los resultados cosméticos pobres. Por tanto, la participación médico/paciente en los estudios clínicos prospectivos permite a los pacientes no sólo recibir el mejor tratamiento contra el cáncer, sino también contribuir a futuras mejoras en el tratamiento de los pacientes.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:71-96.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-1717.
3. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1829-1846.
4. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312:146-151
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.
6. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3628-3636.
7. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer*. 2003;98:2740-2741.
8. White J, Morrow M, Moughan J, et al. Compliance with breastconservation standards for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97:893-904.
9. Wilkinson NW, Shahryarnejad A, Winston JS, et al. Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. *J Am Coll Surg*. 2003;196:38-43.
10. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:235-237.
11. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*. 2002;137:678-687.
12. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:209-221.
13. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:1133-1143.
14. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE, Jr. *Breast carcinoma. Risk and detection*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders;1981
15. Bradley SJ, Weaver DW, Bouwman DL. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer. A meta-analysis of outcome. *Am Surg*. 1990;56:428-432.
16. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol*. 2005;23:5534-5541.
17. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4:511-522.
18. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, 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;90:1371-1388.
19. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, 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;97:1652-1662.
20. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295:2727-2741.

21. Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1514-1521.
22. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, 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;24:3381-3387.
23. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol.* 1998;16:441-452.
24. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breastconserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet.* 2000;355:528-533.
25. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol.* 2008;26:1247-1252.
26. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 1996;77:2267-2274.
27. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 1999;340:1455-1461.
28. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;109:405-416.
29. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol.* 2008;6:61.
30. Hughes L, Wong M, Page D, et al. Five year results of Intergroup study E 5194: local excision alone (without radiation treatment) for selected patients with ductal carcinoma in situ (DCIS). *San Antonio Breast Cancer Symposium; 2006: Abstract 29.*
31. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg.* 2005;190:521-525.
32. Julian TB, Land SR, Fouchotte V, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2202-2208.
33. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:207-212.
34. Cody HS, 3rd, Van Zee KJ. Point: Sentinel lymph node biopsy is indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:199-206.
35. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7703-7720.
36. Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:302-307.
37. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:1993-2000.
38. Allred D, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from NSABP Protocol B-24 [meeting abstract]. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76(suppl 1):Abstract 30.

39. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2005;19:159-169; discussion 170, 173-154, 177.
40. Esserman L. Integration of imaging in the management of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:1601-1602.
41. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3248-3258.
42. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 2004;14:1725-1731.
43. Solin LJ, Orel SG, Hwang W-T, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2008;26:386-391.
44. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Program in Evidence-based Care: A Cancer Care Ontario Program. Baseline staging tests in primary breast cancer. Practice guideline report #1-14. April 30, 2003. Available at: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-14f.pdf>. Accessed October 3, 2007.
45. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol*. 2005;16:263-266.
46. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98:267-274.
47. Wahi RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET study group. *J Clin Oncol*. 2004;22:277-285.
48. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN Task Force Report: PET/CT scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(suppl 1):S1-S24.
49. Carr CE, Conant EF, Rosen MA, et al. The impact of FDG PET in the staging of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:18S (June 20 suppl). Abstract 530.
50. Khan QJ, O'Dea AP, Dusing R, et al. Integrated FDG-PET for initial staging of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:18S (June 20 suppl). Abstract 558.
51. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *RadiGraphics*. 2007;27:S215-S229.
52. Wang S, Saboorian MH, Frenkel E, et al. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. *J Clin Pathol*. 2000;53:374-381.
53. DAKO HercepTest® [Package Insert]. Carpinteria, Calif: DAKO Corp. 2004.
54. Pathway® HER2 [Package Insert]. Tucson, Ariz: Ventana Medical Systems, Inc. 2004.
55. INFORM® HER2/neu gene detection system [Package Insert]. Tucson, Ariz: Ventana Medical Systems, Inc. 2001.
56. Pathvysion® HER2/neu method [Package Insert]. Downers Grove, Ill. Vysis, Inc. 2001.
57. SPOT-Light® HER2 CISH kit [Package Insert], Camarillo, CA, Invitrogen Corp., 2008.
58. Anderson S, Gilkerson E, Klein P. Concordance between local labs and a central lab using FISH and IHC for HER2 testing [meeting abstract]. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76:S68;Abstract 235.

59. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. Real-world performance of HER2 testing--National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:852-854.

60. Paik S, Tan-Chiu E, Bryant J, et al. Successful quality assurance program for HER2 testing in the NSABP trial for Herceptin, Breast Cancer Res and Treat. 2002;76(suppl):S31.

61. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. HER2 testing by local, central, and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:3032-3038.

62. Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, et al. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message. *J Clin Oncol.* 2001;19:2714-2721.

63. Press MF, Sauter G, Bernstein L, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res.* 2005;11:6598-6607.

64. Carlson RW, Moench SJ, Hammond MEH, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4(suppl 3):S1-22.

65. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:118-147.

66. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12 suppl 1:S23-28.

67. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1361-1370.

68. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1991-1998.

69. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2 a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer.* 2000;36:1755-1761.

70. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1346-1360.

71. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006;354:2103-2111.

72. Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, et al. Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:4287-4297.

73. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-1684.

74. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-1672.

75. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients : second interim efficacy analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2006; Abstract 52.

76. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809-820.

77. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1999;17:2639-2648.
78. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-792.
79. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:719-726.
80. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 1999;11:155-168.
81. Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, et al. Reliability of immunochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice : interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems. *J Clin Pathol.* 2000;53:125-130.
82. Rudiger T, Höfler H, Kreipe HH, et al. Quality assurance in immunohistochemistry: Results of an interlaboratory trial involving 172 pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:873-882.
83. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:1558-1564.
84. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005;366:2087-106.
85. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-1241.
86. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-1232.
87. McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancers: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005;3:301-307.
88. Pignol J-P, Olivetto E, Rakovitch WE, et al. Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy vs. standard wedging adjuvant breast radiotherapy. *Int J Rad Oncol.* 2006;66:S1.
89. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1143-1150.
90. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol.* 2007;82:265-271.
91. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001;345:1378-1387.
92. Jones H, Antonini N, Colette L, et al. The impact of boost dose and margins on the local recurrence rate in breast conserving therapy: results from the EORTC boost-no-boost trial. (ASTRO Abstract) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(3)Suppl. Plenary 4.
93. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25 year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:719-725.
94. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early

cancer. risk factors and impact on distant metastases. *Cancer*. 2006;106:35-41.

95. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101:51-57.

96. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am J Surg*. 2006;192:58-62.

97. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100:688-693.

98. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:971-977.

99. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer: a report of further follow-up. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2006;Abstract 11.

100. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:963-970.

101. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 1996;334:1356-1361.

102. Dubey A, Recht A, Come SE, et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:877-884.

103. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:661-668.

104. Abner AL, Recht A, Vicini FA, et al. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:331-338.

105. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Breast J*. 1999;5:288-295.

106. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(9 suppl):67S-70S.

107. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg*. 2001;67:513-519; discussion 519-521

108. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339:941-946.

109. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *N Engl J Med*. 1998;339:990-995.

110. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg*. 1998;186:423-427.

111. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:546-553.

112. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:252-259.

113. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:599-609.

114. Dupont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res.* 2001;97:92-96.
115. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg.* 2001;193:593-600.
116. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer.* 1992;28A:1415-1418.
117. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer.* 1992;69:2496-2501.
118. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312:674-681.
119. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *Cancer.* 2008;114:89-93.
120. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2672-2685.
121. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24:2019-2027.
122. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, 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;23:3676-3685.
123. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:5108-5116.
124. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3808-3816.
125. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med.* 1997;337:996-997.
126. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999;353:1641-1648.
127. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:116-126.
128. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337:949-955.
129. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19:1539-1569.
130. Theriault R, Buzdar A, Hortobagyi G, et al. Irradiation (XRT) following mastectomy in patients treated with FAC adjuvant therapy – M.D. Anderson experience [meeting abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998;17:99a. Abstract 381.
131. McGuire SE, Gonzolez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally

advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-1009.

132. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol*. 2004;22:4691-4699.

133. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol*. 2007;82:247-253.

134. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006;24:2268-2275.

135. Anderson, BO, Masetti, R, Silverstein, MJ, Oncoplastic approaches to the partial mastectomy: an overview of volume displacement techniques. *Lancet Oncol*. 2005;6:145-157.

136. Huemer GM, Schrenk P, Moser F, et al. Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120:390-8.

137. Malycha PL, Gough IR, Margaritoni M, et al. Oncoplastic breast surgery: a global perspective on practice, availability, and training. *World J Surg*. 2008;32:2570-2577.

138. Kaur N, Petit JY, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:539-545.

139. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:972-979.

140. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:980-991.

141. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:2716-2725.

142. Loprinzi CL, Ravdin PM. Decision-making for patients with early breast cancer: individualized decisions for and by patients and their physicians. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003;1:189-198.

143. Jeffrey SS, Lonning PE, Hillner BE. Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005;3:291-300.

144. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-10874

145. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:9212-9217.

146. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8418-8423.

147. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 2005;365:671-679.

148. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415:530-536.

149. van der Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1999-2009.

150. Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics*. 2006;7:278-287.
151. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:2817-2826.
152. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3726-3734.
153. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among geneexpression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:560-569.
154. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:516-523.
155. Berry D, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with nodepositive breast cancer. *JAMA*. 2006;295:1658-1667.
156. Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal node positive estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III Intergroup trial 0100 [meeting abstract]. Presented at the San Antonio breast cancer symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2004;Abstract LBA37.
157. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351:1451-1467.
158. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:3471-3479.
159. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, et al. Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. *J Clin Oncol*. 2001;19:645-656.
160. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:3376-3384.
161. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. *Semin Oncol*. 2000;27(suppl):46-52; discussion 92-100.
162. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52:65-77.
163. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:4741-4748.
164. Paik S, Shak S, Tang G, et al. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer [meeting abstract]. *J Clin Oncol*. 2005;23:16s(June 1 suppl). Abstract 510.
165. Arpino G, Green SJ, Allred DC, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5670-5676.
166. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:1059-1065.

167. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;369:559-570.

168. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: The ARNO 95 study. *J Clin Oncol*. 2007;25:2664-2670.

169. Goss PE, Ingle JN, Martino S, 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;97:1262-1271.

170. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:45-53.

171. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2747-2757.

172. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2131-2139.

173. Howell A, Cuzick J, Baum M, 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;365:60-62.

174. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum Reprod*. 2006;21:545-553.

175. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in

Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:4261-4271.

176. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol*. 2008;26:1051-1057.

177. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. *Br J Cancer*. 2001;85:317-324.

178. Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz JM, et al. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: Results from the ATAC (Anastrozole and Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. *Cancer*. 2006;107:472-480.

179. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. 2007; *J Clin Oncol*. 2007;25:5715-5722.

180. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:5138-5147.

181. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol*. 2006;17(suppl 7):vii10-4.

182. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1081-1092.

183. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366:455-462.

184. Jonat W, Gnant M, boccardo F, 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;7:991-996.

185. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:1793-1802.

186. Goss PE, PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2008;26:1948-1955.

187. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2005;23:6931-6940.

188. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol*. 2006;24:3629-3635.

189. Braverman AS, Sawhney H, Tendler A, et al. Pre-menopausal serum estradiol (E2) levels may persist after chemotherapy (CT)-induced amenorrhea in breast cancer (BC) [meeting abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:Abstract 164.

190. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol*. 2006;24:2444-2447.

191. Erban JK, Lau J. On the toxicity of chemotherapy for breast cancer – the need for vigilance. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1096-1097.

192. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;352:930-942

193. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med*. 1994;330:1253-1259.

194. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph nodepositive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol*. 2001;19:329-335.

195. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:1260-1266.

196. Bang SM, Heo DS, Lee KH, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. *Cancer*. 2000;89:2521-2526.

197. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol*. 2001;19:931-942.

198. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol*. 1990;8:1483-1496.

199. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol*. 1997;15:1858-1869.

200. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:976-983.

201. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23:3686-3696.

202. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, 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;21:1431-1439.

203. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol.* 2005;23:5166-5170.

204. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:602-611.

205. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:3103-3110.

206. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:5664-5671.

207. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2302-2313.

208. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1663-1671.

209. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node negative breast cancer [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005; Abstract 48.

210. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J, et al. Extended follow-up and analysis of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well tolerated in women 65 or older. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2007; Abstract 12.

211. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med.* 2005;353:1652-1654.

212. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(June 20 suppl):Abstract 512.

213. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005;23:7811-7819.

214. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North American Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:1231-1238.

215. Geyer CE, Bryant JL, Romond MS, et al. Update of cardiac dysfunction on NSABP-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC) → paclitaxel (T) vs. AC → T with trastuzumab (H). *J Clin Oncol.* 2006;24:No. 18S (June 20 suppl). Abstract 581.

216. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol.* 2007;25:3525-3533.

217. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2007;369:29-36.

218. Norris B, Chia S, Cheang M, et al. Poor 10 yr breast cancer specific survival and relapse free survival for HER2-positive T1pN0 tumors. 2006; San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract 2031.

219. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol.* 2008;19:1090-1096.

220. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

221. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA.* 1994;271:1593-1597.

222. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol.* 1999;17:1080-1082.

223. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA.* 1994;271:1587-1592.

224. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19:1865-1878.

225. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2005;41:2304-2311.

226. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2437-2443.

227. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22:2328-2335.

228. American College of Obstetrics and Gynecology Committee on Gynecologic Practice. Tamoxifen and uterine cancer. ACOG Committee Opinion. 2006;336:1-4.

229. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2000;356:2059-2063.

230. Garber K. Tamoxifen pharmacogenetics moves closer to reality. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:412-413.

231. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:30-39.

232. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:4042-4057.

233. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-497.

234. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR*. 2004;183:479-486.
235. Moon DH, Maddahi J, Silverman DHS, et al. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PRT for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med*. 1998;39:431-435.
236. Vernon CC, Hand JW, Field SB, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;35:731-744.
237. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23:3079-3085.
238. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology*. 2008;22:614-623; discussion 623, 627-629.
239. Theriault RL, Biermann JS, Brown E, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health and Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006; 4 Suppl 2: S1-S20.
240. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:2552-2559.
241. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:2038-2044.
242. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, 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;17:846-854.
243. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*. 2001;91:1191-1200.
244. Ali SM, Esteve FJ, Hortobagyi G, et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:3434-3437.
245. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003;1:232-241.
246. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, 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 J*. 2001;7:377-387.
247. Rosen LS, Gordon DH, Dugan Jr. W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 2004;100:36-43.
248. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000; 88:1082-1090.
249. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 335:1785-1971.
250. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40:1704-1712.

251. McLachlan SA, Cameron D, Murray R, et al. Safety of oral ibandronate in the treatment of bone metastases from breast cancer: long-term follow-up experience. *Clin Drug Investig.* 2006;26:43-48.

252. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clin Drug Investig.* 2006; 26:315-322.

253. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000;88:1082-1090.

254. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer.* 2003;98:1735-1744.

255. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99: 1016-1024.

256. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Systematic Review Bisphosphonates Osteonecrosis of the Jaw.* *Ann Intern Med.* 2006;144:753-761.

257. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol.* 2001;19:3357-3366.

258. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Arimidex Study Group.* *Cancer.* 1998;83:1142-1152.

259. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol.* 2000;18:3748-3757.

260. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Arimidex Study Group.* *J Clin Oncol.* 2000;18:3758-3767.

261. Vergote I, Bonnetterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer.* 2000;36 (suppl 4):S84-85.

262. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2004;22:14S (July 15 suppl). Abstract 515.

263. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and lutenizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a metaanalysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:343-353.

264. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:3386-3395.

265. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20:3396-3403.

266. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer*. 2003;98:229-238.
267. Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol*. 2006;24:1052-1056.
268. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, 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;26:1664-1670.
269. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:2234-2244.
270. Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol*. 1998;16:453-461.
271. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol*. 1996;14:2000-2011.
272. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD003372.
273. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol*. 2003; 21:588-592.
274. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002;20:2812-2823.
275. Albain K, Nag S, Calderillo-Ruiz J, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer. (MBC): First report of overall survival [meeting abstract]. *J Clin Oncol*. 2004;22:14s(July 15 suppl). Abstract 510.
276. Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med*. 1991;325:1342-1348.
277. Falkson G, Gelman R, Pandya K, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol*. 1998;16:1669-1676.
278. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2666-2676.
279. Roche H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:3415-3420.
280. Thomas E, Tabernero J, Fournier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:3399-3406.
281. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*. 2007;25:3407-3414.

282. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol.* 2007;25:5210-5217.

283. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Groups B protocol 9840. *J Clin Oncol.* 2008;26:1642-1649.

284. Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, et al. Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:855-857.

285. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar K, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2786-2792.

286. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer.* 2007;110:965-972.

287. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, et al. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61:509-514.

288. Schaller G, Bangemann N, Weber J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase II study of pre-treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:18S (June 1 suppl). Abstract 717.

289. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20:1215-1221.

290. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3853-3858.

291. Von Minckwitz G, Vogel P, Schmidt M, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER2 positive metastatic breast cancer – interim report. *J Clin Oncol.* 2008;26(May 20 suppl).Abstract 4056.

292. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, et al. Capecitabine vs. Capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *J Clin Oncol.* 2008;26(May 20 suppl):Abstract 1025.

293. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:2733-2743.

294. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(May 20 suppl):Abstract 1015.

295. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer.* 1994;74:416-423.

296. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery.* 2002;132:620-627.

297. Babiera GV, Rao R, Feng L, 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;13:776-782.

298. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24:2743-2749.

299. Rao R, Feng L, Kuerer HM, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1696-1702.
300. Morrow M, Goldstein LJ. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol.* 2006;24:2694-2696.
301. Olson JA, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer. *Ann Surg.* 2008;247:739-740.
302. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:9-18.
303. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol.* 2004;5:153-160.
304. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE, 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg.* 1998;187:171-177.
305. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget's disease of the nipple. *J Am Coll Surg.* 2008;206:316-321.
306. Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol.* 2005;40:363-367.
307. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer.* 1997;80:1065-1072.
308. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast.* 1999;8:191-194.
309. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer.* 2001;91:472-477.
310. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:391-397.
311. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer.* 2003;97:2142-2149.
312. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer.* 2003;97:2142-2149.
313. Laronga C, Hasson D, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg.* 2006;192:481-483.
314. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS 3rd, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1020-1023
315. Telli ML, Horst KC, Guardino AR, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:324-330.
316. Anderson BO, Lawton TJ, Lehman CD, Moe RE. Phyllodes Tumors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
317. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer.* 1989;63:2532-2536.
318. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene.* 2001;20:4621-4628.
319. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer.* 2000;89:1502-1511.

320. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg.* 1999;134:487-492; discussion 492-483.
321. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant phyllodes tumor. *Breast J.* 2001;7:411-416.
322. Tse GM, Lee CS, Kung FY, 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. *Am J Clin Pathol.* 2002;118:522-526.
323. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1504-1512; discussion 1512-1513.
324. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.* 2003;98:1055-1060.
325. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park).* 2001;15:39-46; discussion 46, 49-51.
326. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology.* 2006;239:52-60.
327. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery.* 2002;131:108-110.
328. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative treatment. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20:442-444.
329. Khera Sy, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J.* 2008;14:250-254.
330. Mondini MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:218-221.
331. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol.* 2007;29;5:10.
332. Keleher A, Wendt R, 3rd, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J.* 2004;10:492-495.
333. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:1348-1351.
334. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2006;47:1202-1208.
335. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol.* 2004;15:146-150.
336. Johnson PH, Gwyn K, Gordon L, et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2005;23:16s(June 1 suppl). Abstract 540.
337. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol.* 1989;16:337-346.
338. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther.* 1997;74:207-220.
339. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006;107:1219.

340. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, Jr., et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004;5:317-319.
341. Potluri V, Lewis D, Burton GV. Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy; case report and review of the literature. *Clinical Breast Cancer*. 2006;7:167-170.
342. Gainford M, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clin Oncol*. 2006;18:159.
343. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol*. 2008;19:607-613.
344. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;
345. Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, et al. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer*. 2005;6:354-356.
346. Waterson AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol*. 2006;24:321-322.
347. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol*. 2005;105:642-643.
348. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;110:507-510.
349. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol*. 2007;8:79-81.
350. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, Farrar W, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol*. 2008;26:1567-1569.
351. Witzel ID, Mueller V, Harps E, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol*. 2007 ;19 :191-195.
352. Shrim A, et al. Favorable pregnancy outcome following trastuzumab use during pregnancy – case report and updated literature review. *Reprod Toxicol*. 2007;23:611-613.
353. Kelly H, Graham M, Humes E, et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer*. 2006;7:339-341.
354. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: A review. *J Clin Oncol*. 1992;10:1014-1024.
355. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology*. 2007;21:673-687.
356. Haagensen CD. Inflammatory carcinoma. In: *Diseases of the Breast*, pp 488-498. Philadelphia, WB Saunders, 1956.
357. Paradiso A, Tommasi S, Brandi M, et al. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease. *Cancer*. 1989;1:1922-1927.
358. Turpin E, Bièche I, Bertheau P, et al. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer. *Oncogene*. 2002;21:7593-7597.
359. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer*. 2007;110:1436-1444.
360. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol*. 2005; 23:1941-1950
361. Merajver SD, Weber BL, Cody R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: The University of Michigan experience. *J Clin Oncol*. 1997;15:2873-2881.

362. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. 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;97:966-975.

363. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer; a hyperproliferative phenotype. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5047-5054

364. Bleicher RJ, Morrow M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? The Dawood/Cristofanilli article reviewed. *Oncology.* 2007;21:679-680.

365. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:452-461,

366. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40:321-324.

367. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide plus filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: An EORTC-NCIC-SAKK Multicenter Study. *J Clin Oncol.* 2003;21:843-850.

368. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer.* 2004;4:415-419.

369. Kim T, Lau J, Erban J. Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. *Clin Breast Cancer.* 2006;7:386-395.

370. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast disease.* 2005,2006;22:67-73.

371. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg.* 2008;247:732-738.

372. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology.* 2006;71:456-459.

373. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:411-415.

Acceso al documento en formato PDF en la siguiente dirección electrónica:

http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/03022011_012_2011mama.pdf



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Organismo Público Ejecutor

Av. Angamos Este 2520. Lima - 34 Telf: 201-6500 Fax: 620-4991 Web: www.inen.sld.pe
e-mail: postmaster@inen.sld.pe
arodriguez@inen.sld.pe