

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
Cáncer de Mama

COORDINADORES

Dr. Juan Antonio Guerra
Hospital de Fuenlabrada

Dr. Fernando Moreno
Hospital de Fuenlabrada

PARTICIPANTES

Dra. Eva Ciruelos
Hospital Universitario 12 de Octubre

Dr. Hernán Cortés-Funes
Hospital Universitario 12 de Octubre

Dr. Santos Enrech
Hospital Universitario de Getafe

Dr. Carlos Jara
Hospital de Alcorcón

Dr. Miguel Ángel Lara
Hospital Severo Ochoa, Leganés

Dr. Luís Manso
Hospital Universitario 12 de Octubre

© 2007 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edita: Fundación Médica Mutua Madrileña
Fortuny, 18. 28010 Madrid
e-mail: fmed@mutua-mad.es

Depósito Legal:
Imprime: Gráficas Mafra

ÍNDICE

1. Introducción y epidemiología	9
2. Diagnóstico	11
2.1. Valoración clínica	11
2.2. Valoración radiológica	13
2.2.1. Mamografía	13
2.2.2. Ultrasonografía	16
2.2.3. Resonancia magnética	16
2.3. Valoración patológica	18
2.3.1. Estudio citológico	19
2.3.2. Estudio histológico	20
2.4. Estudio de extensión	23
2.5. Definición de estadios	24
3. Carcinoma in situ (Estadio 0)	33
3.1. Carcinoma lobulillar in situ	33

3.1.1. Definición	33	4.3.4. Tratamiento hormonal	59
3.1.2. Diagnóstico	33	4.3.5. Tratamiento con quimioterapia adyuvante	63
3.1.3. Tratamiento	34	4.3.6. Tratamiento con quimioterapia en estadios iniciales	77
3.1.4. Seguimiento	35	4.4. Tratamiento sistémico: estadios localmente avanzados	77
3.2. Carcinoma ductal in situ	35	4.4.1. Tratamiento sistémico primario con quimioterapia	78
3.2.1. Definición	35	4.4.2. Tratamiento sistémico primario hormonal	83
3.2.2. Diagnóstico	36	4.5. Tratamiento sistémico: estadios avanzados recurrentes	85
3.2.3. Tratamiento	37	4.5.1. Recidiva local	85
3.2.4. Seguimiento	40	4.5.2. Recidiva locoregional	86
4. Carcinoma infiltrante	41	4.5.3. Recidiva sistémica	87
4.1. Tratamiento quirúrgico	41	5. Seguimiento	99
4.1.1. Cirugía conservadora	42	6. Bibliografía	103
4.1.2. Cirugía radical	46		
4.1.3. Ganglio centinela	49		
4.2. Tratamiento con radioterapia	52		
4.3. Tratamiento sistémico: estadios iniciales (I y II)	55		
4.3.1. Categorías de riesgo	55		
4.3.2. Definición de respuesta al tratamiento hormonal	56		
4.3.3. Tratamiento según categorías de riesgo	58		

1. Introducción y epidemiología

El cáncer de mama es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en España, representando el 34% de los casos nuevos de cáncer en España¹. En la Unión Europea se producen 135000 casos anuales, de los cuales 12000 corresponden a España, con una incidencia de entre 34-50 casos/100000 mujeres/año². En el área sur de Madrid supone unas 500-600 pacientes nuevas al año.

Estos datos ponen de manifiesto que el cáncer de mama representa un problema de salud pública de primera magnitud en España. El hecho de ser una neoplasia curable en estadios precoces hace que sea imprescindible la colaboración de distintos especialistas (radiólogos, patólogos, cirujanos, ginecólogos y oncólogos) para ofrecer a las pacientes el mejor tratamiento posible dentro de la actual evidencia científica disponible.

2. Diagnóstico

2.1. Valoración clínica

Tanto en pacientes con síntomas o signos sugerentes de cáncer de mama como ante el hallazgo de lesiones sospechosas en mamografía de screening se debe realizar una valoración clínica que incluya³:

1. Antecedentes personales y enfermedades concomitantes.
2. Factores de riesgo de cáncer de mama (personales y familiares) que permitan discriminar a aquellas pacientes subsidiarias de valoración en una unidad de consejo genético (**Tabla 1**).
3. Exploración física en la que debe constar el tamaño y localización del tumor, tiempo de evolución,

presencia o no de afectación de la piel o pared torácica, multicentricidad, adenopatías palpables axilares y supraclaviculares, dolor, secreción por el pezón.

Tabla 1. Criterios clínicos de cáncer de mama hereditario/familiar

Criterios de alto riesgo

1. Un caso de cáncer menor o igual a 40 años.
2. Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en el mismo individuo.
3. Dos o más casos de cáncer de mama, uno de los cuales es menor de 50 años o bilateral.
4. Un caso de cáncer de mama menor o igual a 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiar de 1º o 2º grado.
5. Tres casos de cáncer de mama y ovario (al menos un caso de ovario) en familiares de 1º o 2º grado.
6. Dos casos de cáncer de ovario en familiares de 1º o 2º grado.
7. Un caso de cáncer de mama en el varón y familiar de 1º o 2º grado con cáncer de mama u ovario.

2.2. Valoración radiológica

Ante la sospecha clínica de cáncer de mama es necesaria la realización de técnicas de imagen complementarias. La valoración radiológica deberá incluir una descripción morfológica de la lesión, tamaño y localización tumoral, multicentricidad y multifocalidad y grado de sospecha de malignidad.

2.2.1. Mamografía

La mamografía es el eje principal del diagnóstico de las lesiones mamarias, tanto en el screening como ante la sospecha clínica de neoplasia⁴.

La SEDIM (Sociedad Española de diagnóstico por imagen de la mama) recomienda las siguientes indicaciones de mamografía:

a) **Mujeres asintomáticas (mamografía de control, chequeo o screening)**

1. Mujeres desde los 40 a los 70 años de edad.
2. Mujeres desde los 35 años de edad, con antecedentes familiares directos (madre, padre, hijos, hermana) de cáncer de mama de riesgo.
3. Mujeres que van a someterse a mamoplastia de reducción o aumento, sea cual fuere su edad.

4. Mujeres que van a someterse a un trasplante de órgano, sea cual fuere su edad.
5. Mujeres que van a someterse a un tratamiento hormonal de infertilidad, cualquiera que fuere su edad.
6. Mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, cualquiera que fuere su edad.
7. Mujeres con antecedentes personales de riesgo, diferentes al antecedente personal de cáncer de mama (determinadas lesiones mamarias benignas y neoplasias ginecológicas pélvicas, por ejemplo).

b) Mujeres sintomáticas (mamografía diagnóstica)

1. Mujeres con síntomas-signos, mayores de 30-35 años, no aclarados con la evaluación clínica-palpatoria.
2. Mujeres con síntomas-signos, menores de 30-35 años, no aclarados con la evaluación clínica-palpatoria ni con la ecografía mamaria. En este último caso, la mamografía se realizará sobre la mama sintomática.
3. Mujeres con enfermedad metastásica, sin primario conocido y con sospecha de tumor mamario, sea cual fuere su edad.

El informe mamográfico debe ser conciso y sistematizado, deberá utilizar el léxico estandarizado e incluir los siguientes aspectos^{5,6}:

1. Composición de la mama.
2. Hallazgos: masa, calcificaciones, distorsión arquitectural, etc.
3. Impresión diagnóstica.
4. Recomendaciones.

La utilización del sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) permite estandarizar la terminología de los informes mamográficos, permitiendo así, la toma de decisiones (Tabla 2)⁷.

Tabla 2. Categorías de la evaluación BIRADS

Categoría 0	Necesita evaluación adicional por imagen
Categoría 1	Negativo
Categoría 2	Hallazgo benigno
Categoría 3	Probablemente hallazgo benigno Se sugiere seguimiento en intervalo corto
Categoría 4	Anormalidad sospechosa Considerar biopsia
Categoría 5	Altamente sugestivo de malignidad Emprender acciones apropiadas

2.2.2. Ultrasonografía

La ecografía mamaria está indicada en^{8,9}:

1. Evaluación de hallazgos patológicos en la exploración física en mujeres menores de 30 años, embarazadas y durante la lactancia como primer examen.
2. Evaluación de hallazgos patológicos en la exploración física en presencia de mamografía normal o no concluyente.
3. Evaluación de lesiones sospechosas por mamografía en ausencia de hallazgos en la exploración física.
4. Control de lesiones visualizadas sólo con ecografía.

Además de su valor en el diagnóstico radiológico, la ecografía permite obtener muestras citológicas o histológicas mediante punción aspiración con aguja fina (PAFF) o punción con aguja gruesa (BAG) en lesiones no palpables, evitando de este modo la realización de una biopsia quirúrgica.

2.2.3. Resonancia magnética

El realce tras la administración de gadolinio permite detectar áreas de aumento de vascularización en la mama, confiriendo a la resonancia magnética una

sensibilidad cercana al 100%. Sin embargo, su baja especificidad (63%) y el alto porcentaje de falsos negativos (5-15%), hace que su principal indicación se encuentre en la planificación del tratamiento en pacientes con diagnóstico histológico de cáncer^{10,11}.

La resonancia magnética está indicada en¹²:

1. Elección de pacientes candidatas a cirugía conservadora tras disponer de un diagnóstico cito-histológico de cáncer en casos en los que la extensión de la tumoración es impreciso mediante mamografía o ecografía.
2. Valoración de respuesta a tratamiento sistémico primario.
3. Valoración del cáncer de mama tratado con cirugía conservadora cuando se plantea diagnóstico diferencial entre recidiva local y cambios postquirúrgicos, siempre que los métodos tradicionales no sean concluyentes.
4. Seguimiento en pacientes portadoras de prótesis de silicona.
5. Metástasis axilares de carcinoma oculto de mama.

2.3. Valoración patológica

A pesar de la alta sensibilidad y especificidad alcanzada por las técnicas de imagen, el diagnóstico de certeza de malignidad exige la confirmación histológica o citológica, previa al tratamiento definitivo.

Las lesiones palpables pueden ser estudiadas mediante PAAF o BAG, evitando en la medida de lo posible la exéresis del nódulo para no imposibilitar la práctica del ganglio centinela, si el tumor es de baja probabilidad de afectación ganglionar o para permitir valorar la respuesta del tumor a un tratamiento neoadyuvante. En el caso de lesiones no palpables, el diagnóstico se puede conseguir mediante PAAF o BAG, bajo control radiológico (ecográfico o mediante estereotaxia)¹³, mediante biopsia asistida por vacío (mamotomo)¹⁴, siendo precisa en ocasiones la biopsia quirúrgica guiada por arpón.

Además de la valoración patológica del tumor primario, se deberá realizar PAAF de adenopatías locorregionales sospechosas (axilares, supraclaviculares y mamaria interna).

En todos los casos con diagnóstico patológico de cáncer de mama, especialmente en aquellas pacientes en las que se plantee tratamiento sistémico primario, se deberán determinar los receptores hormonales, la sobreexpresión de c-erb-B2 y el índice Ki-67.

2.3.1. Estudio citológico

Ante una lesión mamaria sospechosa, el uso de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) permite tanto el diagnóstico de las lesiones benignas evitando cirugías innecesarias, como la confirmación de malignidad para plantear el tratamiento adecuado. La aguja que se emplea habitualmente es la de 23 G. Para practicar la punción se inmoviliza la lesión con una mano y con la otra se maneja la jeringa.

Entre las limitaciones de la PAAF se cuenta la incapacidad para distinguir entre carcinomas in situ y lesiones invasivas, su escasa utilidad en casos de microcalcificaciones (50% de material insuficiente) y distorsiones arquitecturales, y su gran dependencia de la experiencia del operador. En la literatura se citan cifras de falsos positivos en torno al 0.5% (0-4%) y 10% (1-20%) para los falsos negativos. Además, habitualmente no obtiene suficiente material para estudiar factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento (receptores hormonales, c-erb-B2)¹⁵. Por todo ello hoy en día se considera que la microbiopsia con aguja gruesa es el método de referencia para el diagnóstico anatomopatológico preoperatorio.

El informe citológico se ajustará a la terminología recomendada por el nacional Cancer Institute y proporcionará uno de los siguientes diagnósticos:

1. C1 Muestra inadecuada.
2. C2 Benigno.
3. C3 Atipias probablemente benignas.
4. C4 Sospecha de malignidad.
5. C5 Malignidad.

2.3.2. Estudio histológico

El estudio histológico puede realizarse mediante biopsia con aguja gruesa (BAG), tanto en las lesiones palpables guiándose por la exploración, como en lesiones no palpables guiándose por ecografía o radiología, o bien mediante biopsia quirúrgica, ya sea con o sin marcaje radiológico. El estudio del material obtenido permite el diagnóstico histológico, distinguir entre carcinomas infiltrantes e in situ al valorar la infiltración del estroma, y el estudio mediante inmunohistoquímica de factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento (receptores de estrógeno y progesterona, c-erb-B2) lo que la convierte en el método diagnóstico de elección¹⁶.

Para la BAG suelen emplearse agujas de 14 G y se necesita anestesia local. Habitualmente se considera necesario un mínimo de 3-5 muestras de cada lesión. En algunos centros se realizan biopsias con agujas más gruesas, de 11 G, guiadas con esteroataxia o ecografía y generalmente ayudadas por un sistema de vacío para obtener la muestra.

Dado que las biopsias con aguja gruesa pueden subestimar la tasa de carcinomas invasivos asociados a carcinomas in situ e hiperplasias atípicas, si se obtiene uno de estos diagnósticos en la microbiopsia puede ser prudente realizar una biopsia quirúrgica.

La biopsia quirúrgica, según las características de la paciente y la lesión se hará con anestesia local o general. El estudio anatomopatológico de la lesión extirpada puede hacerse durante el mismo acto quirúrgico (biopsia intraoperatoria) o en un segundo tiempo (biopsia diferida). Las lesiones no palpables serán identificadas mediante la colocación de un arpón en el servicio de radiología. Se dará preferencia a incisiones que ofrezcan el mejor resultado estético (periareolares o periareolares con extensión radial) siempre que sea posible y en cualquier caso no interfieran con futuras incisiones de tumorectomía o mastectomía. La biopsia quirúrgica está indicada cuando fracasan la PAAF o la BAG, cuando hay discordancia entre el diagnóstico clínico-radiológico y el obtenido mediante PAAF o BAG y cuando en el estudio citológico aparecen células atípicas.

Algunos autores recomiendan dejar un clip quirúrgico en el lecho de la biopsia quirúrgica, que servirá de referencia si fuera necesario ampliar la extirpación.

El informe histológico se incluirá dentro de los siguientes grupos:

1. Material de dudosa representatividad (indicación de nueva biopsia).
2. Negativo específico (diagnóstico definitivo: fibroadenoma, esteatonecrosis, adenoma, etc.).
3. Negativo inespecífico (requerimiento de adecuada correlación radiológica-patológica: fibrosis, cambios fibroquísticos con microcalcificaciones, etc.).
4. Diagnóstico de benignidad no concluyente (requerimiento de biopsia quirúrgica posterior no consensuada: lesiones papilares benignas, proliferaciones fibroepiteliales con hipercelularidad estromal, cicatrices radiales, alteraciones columnares y lesiones mucocele-like).
5. Lesiones proliferativas atípicas (necesidad de biopsia quirúrgica posterior consensuada, salvo excepciones: hiperplasia ductal atípica y carcinoma intraductal, adenosis atípica, neoplasia lobulillar).
6. Diagnóstico de malignidad específico: carcinoma invasivo con subclasificación histológica, sarcoma, linfoma, metástasis, etc.

Además del diagnóstico histológico, el informe patológico deberá evaluar mediante inmunohistoquímica los receptores para estrógenos y progesterona,

la sobreexpresión de c-erb-B2 y el índice proliferativo Ki-67. En casos de sobreexpresión de c-erb-B2 2+ por inmunohistoquímica, se deberá realizar FISH.

2.4. Estudio de extensión

El estudio de extensión básico comprende la realización de exploración física completa, hemograma, bioquímica con función hepática, marcadores tumorales (CEA y CA 15.3) y radiografía de tórax. Dado que el riesgo de encontrar enfermedad metastásica de entrada está en función del tamaño tumoral y de la afectación ganglionar, en pacientes que por la historia y la exploración clínicomamográfica se hallan en estadios I y II, no está indicado realizar ninguna otra prueba de imagen, salvo que se detecten alteraciones de la bioquímica hepática, aumento del marcador CA 15.3 o dolor óseo. En estadios más avanzados (≥T3 N1) se recomienda incluir en el estudio de extensión TC toracoabdominal y gammagrafía ósea¹⁷. En aquellas pacientes candidatas a tratamiento con quimioterapia se determinará la FEVI mediante ecocardiograma o ventriculografía.

2.5. Definición de estadios

Se utiliza la clasificación TNM de la UICC versión 2002 (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación TNM de la UICC versión 200218

Tumor primario (T)

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (Carcinoma ductal in situ, Carcinoma lobulillar in situ, enfermedad de Paget del pezón sin carcinoma asociado. Nota: la enfermedad de Paget con carcinoma asociado se clasifica de acuerdo con el tamaño del tumor)
T1	Tumor de 2 cm o menos de dimensión mayor
T1mic	Microinvasión de 0,1 cm o menos de dimensión máxima
T1a	Tumor de más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm de dimensión máxima
T1b	Tumor de más de 0,5 cm pero no más de 1 cm de máxima dimensión
T1c	Tumor de más de 1 cm pero no más de 2 cm de máxima dimensión

T2	Tumor de más de 2 cm pero no más de 5 cm de máxima dimensión
T3	Tumor de más de 5 cm de máxima dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel
T4a	Extensión a pared torácica (no se incluye el músculo pectoral)
T4b	Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No pueden evaluarse (por ejemplo, previamente resecaados)
N0	No metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles
N2	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos o adheridos entre sí, o en ganglios de la mama interna ipsilateral clínicamente aparentes ^a (en ausencia de metástasis axilares clínicamente evidentes)
N2a	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras
N2b	Metástasis únicamente en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes ^a (en ausencia de metástasis axilares clínicamente evidentes)
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales, o en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes ^a asociadas a metástasis en ganglios axilares clínicamente aparentes ^a , o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin simultánea afectación de ganglios axilares y/o de cadena mamaria interna.
N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales y ganglios axilares

N3b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios axilares
N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

Ganglios linfáticos regionales (pN)

pNx	No pueden evaluarse (por ejemplo, previamente resecaados o no realizada linfadenectomía)	
pN0	No afectación histológica, no examen adicional para células tumorales aisladas (CTA) ^b .	
	pN0 (i-)	No afectación histológica, inmunohistoquímica (IHQ) negativa
	pN0(i+)	No afectación histológica, IHQ positiva pero sin acúmulos celulares mayores de 0,2 mm
	pN0(mol-)	No metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR) ^c
	pN0 (mol+)	No metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR) ^c
pN1mic	Micrometástasis (mayores de 0,2 mm, pero menores de 2 mm)	

pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o metástasis microscópicas en ganglios de la cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela pero no clínicamente aparentes ^d	
	pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares
	pN1b	Metástasis microscópicas en ganglios de la cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes ^d
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y en ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes ^{d,e}	
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en ausencia de metástasis ganglionares axilares	
	pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm)
	pN2b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes ^a , en ausencia de ganglios axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares; o en ganglios infraclaviculares; o en ganglios de la cadena mamaria ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de afectación de 1 o más ganglios axilares ipsilaterales; o en más de 3	

ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.	
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales
pN3b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes ^a en presencia de afectación de 1 o más ganglios axilares ipsilaterales o en más de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes.
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

Metastasis distantes (M)

MX	Desconocidas
M0	No existen
M1	Sí existen

- ^a Clínicamente aparentes se define como las detectadas por técnicas de imagen (excluyendo linfoscintigrafía) o por examen clínico.
- ^b La clasificación se basa en la disección de la axila con o sin disección del ganglio centinela. Cuando la clasificación se basa únicamente en la disección del ganglio centinela sin posterior linfadenectomía se designa como (sn). Por ejemplo, pN0 (i+) (sn).
- ^c Reverse transcriptase-polymerase chain reaction.
- ^d No clínicamente aparente se define como no detectadas por estudios de imagen (excluyendo linfoscintigrafía) o por examen clínico.
- ^e Si se asocia con más de 3 ganglios axilares positivos, la afectación de los ganglios de la cadena mamaria interna es clasificada como pN3b para reflejar una carga tumoral elevada.

Agrupación por Estadios

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

* T1 incluye T1mic

3. Carcinoma in situ (estadio 0)

3.1. Carcinoma lobulillar in situ

3.1.1. Definición

El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) consiste en la proliferación de células epiteliales malignas que afecta al lóbulo sin capacidad de infiltrar la membrana basal.

3.1.2. Diagnóstico

No suele manifestarse clínicamente ni tampoco desde el punto de vista radiológico, ya que la mamografía no cursa con microcalcificaciones. El CLIS se caracteriza por su alta frecuencia de multicentricidad (42-

86%) y bilateralidad (9-69%)¹⁹. Al diagnosticarse un CLIS, ambas mamas tienen el mismo riesgo (15%) de desarrollar carcinoma infiltrante en 20-30 años, lo que supone un riesgo total del 30%²⁰. De este modo, se comporta más como un marcador de riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo que como una lesión premaligna en sí misma.

3.1.3. Tratamiento

Después de la biopsia, no existe indicación de administrar tratamientos locales adicionales. La ampliación de márgenes, aún en presencia de afectación de los mismos, y la mastectomía unilateral no están indicadas, dada la tendencia a la multicentricidad y bilateralidad. Tampoco está indicada la linfadenectomía axilar ni la realización de técnica de ganglio centinela por la incapacidad de estos tumores de producir metástasis axilares.

Se debe valorar la administración de tratamiento hormonal con tamoxifeno dada la disminución del 56% del riesgo de carcinoma infiltrante que presentaron las mujeres diagnosticadas de carcinoma lobulillar in situ randomizadas a recibir tratamiento con tamoxifeno dentro del estudio NSABP-1²¹. En algunos casos (en general mujeres con cancerofobia que no puedan asumir el riesgo de desarrollar

un carcinoma infiltrante) se puede realizar una mastectomía simple profiláctica con reconstrucción inmediata.

3.1.4. Seguimiento

El seguimiento del carcinoma lobulillar in situ incluye la exploración física cada 6-12 meses durante 5 años y posteriormente anual y la realización de mamografía bilateral anual.

3.2. Carcinoma ductal in situ

3.2.1. Definición

El carcinoma ductal in situ (CDIS) consiste en la proliferación de células epiteliales malignas, limitadas a los conductos y lobulillos mamarios sin sobrepasar la membrana basal. A partir de la utilización de la mamografía como método de screening, el diagnóstico de CDIS se ha incrementado en los últimos años, representando de un 20 a un 30% de todos los cánceres de mama detectados por mamografía y el 15% de todos los cánceres de mama diagnosticados en Estados Unidos²².

El CDIS es considerado una lesión precursora de carcinoma invasivo. Según las series, entre un 14% y un 60% de los carcinomas ductales in situ diagnosticados por mamografía y no tratados desarrollarán carcinoma invasor en la misma mama en un plazo de 10 años.

3.2.2. Diagnóstico

Aunque la forma de presentación más frecuente es como hallazgo asintomático de microcalcificaciones en una mamografía de screening, en ocasiones se diagnostica tras estudio histológico de una lesión palpable, como secreción patológica por el pezón o como enfermedad de Paget del pezón.

Radiológicamente, el 90% de las pacientes con CDIS detectado por mamografía presentan microcalcificaciones²³. El resto presenta hallazgos mamográficos menos típicos como masas, nódulos y ductos prominentes.

Desde el punto de vista del diagnóstico anatómico-patológico, la PAAF sólo no es suficiente para el diagnóstico de CDIS al no poder distinguir entre neoplasia invasiva e in situ, por lo que es necesaria la obtención de tejido mediante BAG o biopsia asistida por vacío (mamotomo).

3.2.3. Tratamiento

Existe acuerdo generalizado en que el fin del tratamiento del CDIS es la conservación de la mama con un resultado estético óptimo y con el menor riesgo posible de futuras recurrencias de lesiones in situ o invasivas. Hay algunas mujeres para las que la mastectomía sigue siendo el tratamiento idóneo, pero en la mayoría de las mujeres con CDIS es apropiado el tratamiento conservador.

Existe indicación de mastectomía:

1. En casos con áreas amplias de CDIS en los que no se puede conseguir un resultado oncológicamente aceptable sin comprometer gravemente la estética de la mama.
2. En pacientes con múltiples áreas de CDIS que no puedan ser abordadas con una sola incisión.
3. En pacientes con contraindicación para la radioterapia (**Tabla 4**).

Tabla 4. Contraindicaciones para la administración de radioterapia

Absolutas

- Embarazo
- Historia de radioterapia previa (incluida radioterapia en manto por linfoma de Hodgkin)

Relativas

- Enfermedades del colágeno (esclerodermia y lupus eritematoso sistémico)
- Incapacidad para el decúbito

En las pacientes sometidas a mastectomía por CDIS debe considerarse siempre la opción de reconstrucción mamaria, a ser posible de forma inmediata.

Si la indicación es cirugía conservadora se valorará la presencia o no de multifocalidad dentro del mismo cuadrante. En el caso de no existir multifocalidad se realizará tumorectomía y si existiera se realizará cuadrantectomía. Respecto a los márgenes quirúrgicos en el tratamiento conservador, basándose en estudios que evalúan la supervivencia sin recurrencia local se consideran márgenes adecuados aquellos mayores de 10 mm.

Silverstein ha diseñado un índice pronóstico (USC/VNPI) basado en el tamaño de la lesión, la amplitud

de los márgenes, la clasificación anatomopatológica y la edad de la paciente que sirve para decidir el tratamiento más adecuado del CDIS: escisión exclusivamente, escisión más radioterapia o mastectomía (**Tabla 5**): Así, para pacientes con valores del índice de 4, 5 y 6 puede considerarse tratamiento solamente con escisión quirúrgica; las pacientes con valores de 7, 8 y 9 deben recibir radioterapia después de la extirpación de la lesión y en aquellas con USC/VNPI de 10, 11 y 12 debería considerarse realizar una mastectomía. Ante unos márgenes quirúrgicos menores de 10 mm puede considerarse ampliar la tumorectomía siempre que los resultados estéticos lo permitan.

Tabla 5. Índice pronóstico de Van Nuys para carcinoma ductal in situ

Puntuación	1	2	3
Tamaño	≤ 15 mm	16-40 mm	> 41 mm
Márgenes	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
Histología	Bajo grado Sin necrosis	Bajo grado Con necrosis	Alto grado Con/sin necrosis
Edad	≥ 60	40-60	≤ 60

La incidencia de afectación axilar es menor del 1% (generalmente asociada a carcinoma microinvasor oculto) por lo que no se recomienda el vaciamiento

ganglionar. Se puede valorar la realización de ganglio centinela en caso de realizarse mastectomía (ya que de este modo, en el caso de encontrarse tumor infiltrante no sería posible la realización la localización del mismo) en tumores mayores de 5 cm y en aquellos con microinvasión sospechada o probada si se plantea cirugía conservadora.

La dosis de radioterapia recomendada es de 4500-5000 cGy en fracciones de 180-200 cGy, recomendándose la sobreimpresión en el lecho tumoral sobre todo si los márgenes son escasos²⁴.

Se recomienda tratamiento con tamoxifeno durante 5 años en aquellas con tumores con receptores hormonales positivos, ya que su administración ha demostrado reducir tanto el riesgo de cáncer de mama contralateral como las recidivas en la mama ipsilateral en aquellas tratadas con cirugía conservadora²⁵.

3.2.4. Seguimiento

El seguimiento del carcinoma ductal in situ incluye la exploración física cada 6 meses durante 5 años y posteriormente anual y la realización de mamografía anual.

4. Carcinoma infiltrante

4.1. Tratamiento quirúrgico

Los objetivos del tratamiento quirúrgico son tanto el control locoregional de la enfermedad como obtener información pronóstica que permita seleccionar el tratamiento complementario apropiado con la menor mutilación y secuelas estéticas posibles.

Aunque durante décadas ha prevalecido el planteamiento Halstediano de control local y extirpación en bloque del proceso tumoral, a partir de los años 70, se comenzó a considerar el cáncer de mama como un proceso sistémico, reduciéndose la agresividad de la cirugía. Tanto los estudios europeos como americanos han demostrado supervivencias libres de enfermedad y supervivencia global idénticos cuando se

compara cirugía conservadora y radioterapia con cirugías radicales con mejores resultados estéticos. Esto ha llevado a considerar la cirugía conservadora de mama, cuando es posible, la terapia local de elección en el cáncer de mama.

4.1.1. Cirugía conservadora

El tratamiento quirúrgico conservador consiste en la extirpación del tumor con un margen de tejido mamario sano, preservando el aspecto anatómico de la mama.

Las principales indicaciones de cirugía conservadora son los estadios I y II que no presenten las siguientes contraindicaciones²⁶⁻⁹:

1. No debe existir sospecha clínica de crecimiento rápido ni síntomas inflamatorios.
2. Multicentricidad clínica o radiológica (incluyendo focos de microcalcificaciones sospechosas en varios cuadrantes).
3. Relación desfavorable entre el tamaño del tumor y el de la mama que no permita un buen resultado estético. En los casos en los que la mujer desea conservar la mama a pesar de un tamaño tumoral inicial que lo desaconseja, se puede valorar administrar quimioterapia primaria, permitiendo la conservación de la mama en aquellas que obtienen buena respuesta.

4. Cáncer de mama en el embarazo.
5. Cáncer de mama en el varón.
6. Contraindicaciones para administrar radioterapia (Tabla 4).

En función del tamaño y localización del tumor y de la relación tumor-mama se puede optar por diversas técnicas quirúrgicas (tumorectomía, segmentectomía, cuadrantectomía):

1. Cuadrantectomía: consiste en la resección en bloque del tumor con un cuadrante de parénquima mamario, la fascia subyacente del músculo pectoral mayor y la piel que lo recubre. Este procedimiento implica la resección de gran cantidad de tejido sano peritumoral y suele tener un mal resultado estético, por lo que actualmente está en desuso.
2. Escisión amplia (segmentectomía, mastectomía parcial): consiste en la escisión del tumor con amplios márgenes de tejido microscópicamente sano.
3. Tumorectomía (lumpectomía, tilectomía): consiste en la extirpación del tumor con un pequeño margen de tejido microscópicamente sano, con confirmación anatomopatológica de que los bordes quirúrgicos están microscópicamente libres de tumor.

Se elegirá cuidadosamente la localización y tamaño de las incisiones, de modo que faciliten un tratamiento oncológico correcto pero que permitan al mismo tiempo un buen resultado estético. Como en el caso de las biopsias, se dará preferencia a las incisiones periareolares o periareolares con extensión radial, y si no fuera posible, se optará por incisiones arciformes en los cuadrantes superiores y radiales en los inferiores. Otras posibilidades de acceso con buen resultado estético son el surco submamario y el borde del pectoral mayor.

Si el análisis de los márgenes de resección de una cirugía conservadora no es satisfactorio puede resultar necesaria la ampliación de la cirugía, bien en el mismo acto quirúrgico si se ha hecho un estudio intraoperatorio, o de forma diferida en caso contrario. En los casos en que la primera cirugía es fundamentalmente diagnóstica (biopsias escisionales), la segunda intervención permite realizar linfadenectomía y la ampliación de resección mamaria al mismo tiempo. La ampliación puede consistir en una resección del tejido mamario adyacente a uno o varios bordes de la cavidad residual o en una mastectomía.

Se consideran indicaciones para la ampliación quirúrgica:

a) **Absolutas**

1. Márgenes de resección groseramente invadidos por el tumor.

b) **Relativas:**

1. Microcalcificaciones residuales en la mamografía postquirúrgica en el lugar de la tumorectomía.
2. Márgenes de extensión microscópicamente afectados.
3. Áreas extensas de CDIS en la pieza.
4. Márgenes indeterminados.

c) **Dudosas:**

1. Afectación microscópica focal de un margen de resección.
2. Carcinoma extenso y cercano al margen, sin invadirlo.

La extirpación quirúrgica de un tumor mamario maligno infiltrante de modo conservador debe acompañarse de linfadenectomía axilar (habitualmente niveles I y II de Berg). El valor de la linfadenectomía es fundamentalmente pronóstico y ayuda a la planificación del tratamiento adyuvante.

La linfadenectomía axilar está siendo sustituida por la biopsia del ganglio centinela, un paso más en

la reducción de la agresividad e invasividad del tratamiento del cáncer de mama.

La incisión de la linfadenectomía axilar suele ser distinta de la empleada para la tumorectomía, salvo en aquellos casos en que el tumor se encuentre en el cuadrante superoexterno y el cirujano considere que tendrá un acceso a la axila con la misma incisión que empleará para extirpar el tumor.

Si se emplean incisiones separadas, la incisión axilar puede localizarse bajo el reborde del pectoral mayor o seguir un curso paralelo al paquete vasculonervioso axilar. Durante la disección de la axila es preciso localizar la vena axilar e identificar el nervio del músculo serrato y el pedículo vasculonervioso subescapular para evitar lesionarlos. Se procurará extirpar en bloque todo el tejido linfograso axilar que se encuentra por fuera y detrás del pectoral menor (niveles I y II de Berg). Rara vez es posible llegar al nivel III sin desinsertar el pectoral mayor.

4.1.2. Cirugía radical

a) Mastectomía radical

Se propondrá cirugía radical a aquellas pacientes con cáncer de mama que no cumplan los criterios para tratamiento conservador. Las pacientes con tumores localmente avanzados (T3-4, N2-3) no son

candidatas a tratamiento quirúrgico inicial. Tras una quimioterapia inicial el tratamiento habitual en este grupo de pacientes es la mastectomía radical. No obstante, aquellas que consiguen buena respuesta a la quimioterapia se pueden beneficiar de una cirugía conservadora³⁰. En caso de plantearse cirugía conservadora se debe valorar la colocación de un clip metálico en el tumor primario previo al inicio de tratamiento sistémico primario que permita localizar el tumor en la futura cirugía en caso de respuesta completa radiológica.

Las intervenciones más frecuentemente realizadas en la actualidad son las propuestas por Patey y Madden. En la operación de Patey se extirpa la mama en su totalidad, se respeta el músculo pectoral mayor y se desinserta el pectoral menor de la apófisis coracoides para permitir un acceso más cómodo al nivel ganglionar III de Berg. En la intervención propuesta por Madden se extirpa la mama como en el caso anterior pero se respetan ambos músculos pectorales y por ello la linfadenectomía axilar suele restringirse a los niveles I y II.

La incisión cutánea preferida suele ser la horizontal propuesta por Stewart o ligeramente oblicua (Orr). Los colgajos cutáneos se disecarán con la amplitud suficiente para evitar tensión en las suturas. La resección cutánea será tan económica como sea

oncológicamente aceptable pensando en una futura reconstrucción mamaria, si es que no se realiza de forma inmediata. Habitualmente se colocan drenajes por aspiración tipo Redon o Jackson-Pratt en el hueco axilar y en el lecho del pectoral mayor, que se retirarán cuando su producción diaria sea menor de 30-50 cc.

b) **Mastectomía simple**

Consiste en la escisión de la glándula mamaria con la piel que la recubre y el complejo areola-pezones. La mastectomía simple está indicada en pacientes con carcinoma ductal in situ extenso, en pacientes con carcinomas infiltrantes en los que debido a la edad o al estado general de la paciente no se benefician de linfadenectomía axilar, en mastectomías profilácticas en pacientes de alto riesgo, en recidivas locales de carcinomas de mama tratados previamente con cirugía conservadora y en tumores localmente avanzados con finalidad higiénica.

c) **Mastectomía subcutánea**

Es una modificación de la mastectomía simple en la que se extirpa la glándula mamaria, respetando la piel y en algunos casos el complejo areola-pezones. Su principal indicación son las mastectomías profilácticas en mujeres de alto riesgo y en aquellas

pacientes con carcinomas in situ o infiltrantes con el fin de realizar reconstrucción inmediata.

4.1.3. Ganglio centinela

El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe drenaje del área donde asienta el tumor primario, y por tanto, sería el primer afectado cuando existen metástasis linfáticas. Aunque suele tratarse de un ganglio axilar y habitualmente se encuentra en el grupo central del nivel I, el ganglio centinela puede estar en el nivel II o en el nivel III, o incluso puede ser un ganglio intramamario, un ganglio interpectoral de Rotter o un ganglio de la cadena mamaria interna.

El objetivo es detectar, extirpar y estudiar el ganglio que tiene mayor probabilidad de estar afectado, evitando, en el caso de ausencia de infiltración las secuelas asociadas a la linfadenectomía axilar.

Las recomendaciones y contraindicaciones para la realización de biopsia del ganglio centinela han sido publicadas recientemente por la Sociedad Americana de Oncología Médica (**Tabla 6**).

El dominio de la técnica requiere un periodo de aprendizaje variable (20-50 casos) hasta conseguir unas tasas de detección superiores al 90% y unas tasas de falsos negativos menores del 5%. A partir de ese punto la técnica puede sustituir a la disección axilar.

Para la localización del ganglio centinela puede usarse un colorante o más habitualmente un marcador isotópico. En algunos centros combinan las dos técnicas.

Según los grupos, el coloide se inyecta por vía peritumoral, intratumoral, subcutánea, intradérmica o subareolar. La experiencia más amplia se tiene con la vía peritumoral. Según el coloide y la técnica empleada, el lapso entre la inyección del trazador y la cirugía será variable. Localizado el ganglio en el quirófano con la ayuda de una sonda apropiada, se envía para el estudio anatomopatológico intraoperatorio y en caso de estar afectado por la extensión tumoral se practica una disección axilar completa.

Tabla 6. Recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Médica para la realización de biopsia de ganglio centinela

Circunstancia clínica	Recomendación
Tumores T1 o T2	Aceptada
Tumores T3 o T4	No recomendada
Tumores multicéntricos	Aceptada
Cáncer de mama inflamatorio	No recomendada
Carcinoma ductal in situ tratado mediante cirugía conservadora	No recomendada, salvo tumores > 5 cm o con microinvasión comprobada o sospechada

Circunstancia clínica	Recomendación
Carcinoma ductal in situ tratado mediante mastectomía	Aceptada
Adenopatías axilares palpables	No recomendada
Pacientes ancianas	Aceptada
Obesidad	Aceptada
Cáncer de mama del varón	Aceptada
Embarazo	No recomendada
Evaluación de adenopatías en cadena mamaria interna	Aceptada
Biopsia previa (diagnóstica o excisional)	Aceptada
Cirugía axilar previa	No recomendada
Cirugía mamaria previa no oncológica (reconstrucción mamaria, reducción o aumento de volumen)	No recomendada
Tras tratamiento sistémico primario	No recomendada
Previo a tratamiento sistémico primario	Aceptada

4.2. Tratamiento con radioterapia

La radioterapia complementaria reduce el porcentaje de recidivas locoregionales y mejora la supervivencia. El momento óptimo de administración dependerá de la admistración o no de quimioterapia y del esquema utilizado. Así en el caso de no administración de quimioterapia, se recomienda hacerlo antes de dos meses tras cirugía y en el caso de recibir quimioterapia antes de los 6 meses tras el tratamiento quirúrgico. Si se utilizan esquemas con antraciclinas se iniciará a las 3-4 semanas de finalizar el último ciclo con antraciclinas, mientras que con esquemas tipo CMF se hará concomitante. En el caso de realizarse tratamiento neoadyuvante, la radioterapia se basará en el estadio de peor pronóstico: TN inicial (clínico) o pTN postquirúrgico (patológico).

a) Indicaciones de irradiación de la mama

En el caso de tratamiento conservador se recomienda radioterapia sobre glándula mamaria (45-50 Gy), así como en pacientes con tumores avanzados no resecables después de la quimioterapia/hormonoterapia neoadyuvante³³⁻⁵.

En caso de tumores de buen pronóstico (T1) con receptores hormonales positivos en mujeres ancianas (> 70 años) se puede omitir la radioterapia³⁶.

b) Sobreimpresión del lecho quirúrgico

Se recomienda sobreimpresión del lecho quirúrgico (10-20 Gy) si los márgenes son inferiores a 1 cm o hay un extenso componente intraductal, especialmente en mujeres menores de 50 años.

c) Indicaciones de irradiación de la pared torácica³⁷⁻⁹

Se recomienda radioterapia sobre la pared torácica (45-50 Gy) en los siguientes casos:

1. Tumores localmente avanzados (T3-T4) independientemente de la afectación ganglionar tras la mastectomía.
2. Tumores localmente avanzados (T3-T4, N2-N3), tratados con quimioterapia primaria, independientemente de la respuesta obtenida con la misma.
3. Tumores con afectación del borde profundo de resección tras la mastectomía o con márgenes insuficientes (< 1mm). En este caso se recomienda sobreimpresión del lecho quirúrgico (10-20 Gy).
4. Tumores con afectación de 4 o más ganglios axilares.
5. Tumores con afectación extracapsular o de la grasa axilar.
6. Recidivas de la pared costal si no ha recibido tratamiento con radioterapia previa.

d) Indicaciones de irradiación de región supraclavicular³⁷⁻⁹

Se recomienda administración de 45-50 Gy sobre región supraclavicular en los siguientes casos:

1. Afectación de 4 o más ganglios axilares.
2. Tumores con afectación extracapsular o de la grasa axilar.
3. Afectación de ganglios supraclaviculares. En este caso, se recomienda sobreimpresión con 10-20 Gy.
4. Tumores localmente avanzados (T3-T4, N2-N3).
5. En caso de no realizarse linfadenectomía o considerarse insuficiente, sin estudio de ganglio centinela.

e) Indicaciones de irradiación axilar³⁷⁻⁹

Se recomienda irradiación axilar (45-50 Gy) en caso de:

1. Enfermedad voluminosa (afectación de 4 o más ganglios axilares, extensión extracapsular o de la grasa axilar)
2. Enfermedad residual tras linfadenectomía.
3. En el caso de no realizarse linfadenectomía axilar o considerarse insuficiente (<10 ganglios), sin estudio del ganglio centinela.

f) Indicaciones de irradiación de cadena mamaria interna³⁷⁻⁹

Sólo tiene indicación formal en caso de afectación ganglionar a dicho nivel. Se puede valorar en tumores localmente avanzados, afectación ganglionar axilar extensa o en tumores de cuadrantes internos.

4.3. Tratamiento sistémico: estadios iniciales (I y II)

4.3.1. Categorías de riesgo

Recientemente han sido publicadas las conclusiones de la reunión de consenso de St. Gallen que clasifica a las pacientes en 3 categorías de riesgo (Tabla 7).

Tabla 7. Categorías de riesgo en pacientes operadas de cáncer de mama. Consenso St. Gallen 200540

Bajo riesgo	Ganglios negativos y todas las siguientes: pT ≤ 2 cm, grado I, ausencia de invasión vascular peritumoral, ausencia de sobreexpresión o amplificación del oncogen HER2/neu y edad ≥ 35 años.
--------------------	---

Riesgo intermedio	Ganglios negativos y al menos una de las siguientes: PT > 2 cm, grado 2-3, invasión vascular peritumoral, sobreexpresión o amplificación del oncogen HER2/neu, edad < 35 años.
	Ganglios positivos (1-3) y: Ausencia de sobreexpresión o amplificación del oncogen HER2/neu.
Alto riesgo	Ganglios positivos (1-3) y: Sobreexpresión o amplificación del encogen HER2/neu.
	Ganglios positivos (≥ 4)

4.3.2. Definición de respuesta al tratamiento hormonal

a) Tumores sensibles al tratamiento hormonal

Tumores cuyas células expresan receptores para estrógenos y progesterona >10% (detectadas tanto por inmunohistoquímica o por bioquímica) en los cuales es posible que el tratamiento hormonal sea eficaz en prolongar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

b) Tumores con sensibilidad incierta al tratamiento hormonal

Existe expresión de receptores hormonales es cuantitativamente baja o cualitativamente insuficiente como para predecir una oportunidad sustancial de respuesta al tratamiento hormonal, lo que sugiere la necesidad de administrar quimioterapia. Entre las características de sensibilidad incierta al tratamiento hormonal se encuentran:

1. Baja inmunoreactividad de receptores hormonales (< 10%).
2. Ausencia de expresión de receptores de progesterona (independientemente de la expresión de receptor de estrógenos).
3. Rasgos que sugieren una potencial resistencia al tratamiento hormonal (por ejemplo, sobreexpresión de HER2/neu y tamoxifeno).
4. Afectación ganglionar extensa.
5. Niveles tumorales altos de uPA/PAI-1.
6. Índices proliferativos elevados.

c) Tumores no respondedores al tratamiento hormonal

Ausencia de expresión de receptores hormonales.

4.3.3. Tratamiento según categorías de riesgo

El tratamiento se decidirá en función de la categoría de riesgo y de la posibilidad de respuesta al tratamiento hormonal.

a) **Riesgo bajo**

Por definición, los cánceres de mama con receptores hormonales negativos no pertenecen a la categoría de bajo riesgo. En las pacientes con criterios de bajo riesgo y criterios de respuesta al tratamiento endocrino se deberá ofrecer un tratamiento hormonal en función de la presencia o no de menopausia. En los casos en los que el tratamiento hormonal esté contraindicado o sea rechazado, el no administrar tratamiento sistémico puede ser una opción válida.

b) **Riesgo intermedio**

En este subgrupo se agrupan desde pacientes en las que el tratamiento hormonal solo podría ser una opción válida, pacientes sin criterios de respuesta al tratamiento hormonal que deberían en ausencia de contraindicación médica o rechazo recibir quimioterapia y pacientes con indicación para recibir tanto tratamiento hormonal y quimioterapia.

c) **Riesgo alto**

Salvo contraindicación médica o rechazo de la paciente, casi todas las pacientes deberían recibir tratamiento con quimioterapia. Individualizar en pacientes ancianas la administración de quimioterapia en función de la comorbilidad asociada y de la esperanza de vida. Se administrará tratamiento hormonal en todas las pacientes con criterios de respuesta al tratamiento endocrino en función de la presencia o no de menopausia.

4.3.4. Tratamiento hormonal

a) **Premenopáusicas**

El tratamiento hormonal de elección en mujeres premenopáusicas con RE positivos es la administración de tamoxifeno durante 5 años que ofrece una disminución del 32% en la mortalidad y del 45% en el riesgo de recaída⁴¹.

En mujeres con contraindicación para la administración de tamoxifeno una opción alternativa es la castración quirúrgica o radical o la administración de análogos de LHRH durante 2 años⁴².

A pesar de la falta de evidencia a favor de la combinación de tamoxifeno y ablación de la función ovárica, se puede valorar su administración en mujeres jóvenes (menores de 35 años) con riesgo intermedio/alto y en mujeres premenopáusicas de

cualquier edad con riesgo alto, especialmente si no consiguen la amenorrea tras la quimioterapia⁴².

b) Postmenopáusicas

El tratamiento hormonal adyuvante ofrece un beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama. Durante muchos años, la administración de tamoxifeno durante 5 años ha sido el tratamiento hormonal estándar en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas⁴¹. En diciembre del 2001, los resultados preliminares del estudio ATAC⁴³ marcaron el comienzo de la aparición de los resultados de ensayos con inhibidores de aromatasa utilizados durante 5 años en lugar de tamoxifeno, tras 2-3 años de tamoxifeno y durante 5 años tras finalizar 5 años de tratamiento con tamoxifeno⁴⁴⁻⁷. Los resultados de estos estudios confirman el beneficio de utilizar inhibidores de aromatasa en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas al incrementar el intervalo libre de enfermedad (no disponemos evidencia de aumento de supervivencia global). Sin embargo, desconocemos la secuencia más adecuada y la duración óptima del tratamiento. Esto hace que cualquiera de los inhibidores de aromatasa en los esquemas publicados pueda ser considerado una opción válida (Tabla 8).

Tabla 8. Ensayos randomizados con inhibidores de aromatasa en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama

Ensayo	Diseño	nº	Mediana seguimiento	Resultados
ATAC ⁴³	Tamoxifeno vs Anastrozol vs Tamoxifeno + Anastrozol durante 5 años	9366	33.3	HR para recaída (A vs T) 0.82 (0.7-0.96; p=0.014)
ITA ⁴⁴	Tamoxifeno vs Anastrozol tras 2-3 años de Tamoxifeno adyuvante hasta completar 5 años en pacientes sin evidencia de enfermedad	448	36	HR para recaída (A vs T) 0.35 (0.18-0.68; p=0.001)
IES ⁴⁵	Tamoxifeno vs Exemestano tras 2-3 años de Tamoxifeno adyuvante hasta completar 5 años en pacientes sin evidencia de enfermedad	4742	30.6	HR para recaída (E vs T) 0.68 (0.56-0.82; p=0.00005)

Tabla 8. Ensayos randomizados con inhibidores de aromatasa en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama (continuación)

Ensayo	Diseño	n°	Mediana seguimiento	Resultados
MA-17 ⁴⁶	Letrozol vs Placebo en pacientes tras 5 años de Tamoxifeno adyuvante sin evidencia de enfermedad	5187	26.8	HR para recaída (L vs P) 0.57 (0.43-0.75; p=0.00008)
BIG 1-98 ⁴⁷	Letrozol (5 años) vs Tamoxifeno (5 años) vs Tamoxifeno (2 años) seguido de letrozol (3 años) vs Letrozol (2 años) seguido de tamoxifeno (3 años). Sólo datos de Letrozol vs Tamoxifeno	7935	25.8	HR para recaída (L vs T) 0.81; p < 0.01.

El tratamiento hormonal con tamoxifeno debe comenzarse después de finalizar la quimioterapia⁴⁸. Se desconoce si con los inhibidores de aromatasa ocurre lo mismo. No obstante, al igual que con el tamoxifeno, se recomienda administrarlos de manera secuencial con la quimioterapia.

4.3.5. Tratamiento con quimioterapia adyuvante

La administración de quimioterapia adyuvante sistémica ha demostrado una mejoría en la supervivencia global independientemente de la edad, afectación ganglionar y sensibilidad hormonal. De los estudios publicados con quimioterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama se pueden establecer las siguientes conclusiones:

1. La administración de la poliquimioterapia es superior a la monoterapia⁴¹.
2. Los resultados del último análisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) confirman la superioridad de los regímenes con antraciclinas (FAC y FEC) sobre CMF, con una disminución del riesgo relativo de recaída y muerte por cáncer de mama del 11% y 16% respectivamente. Este beneficio, aunque significativo, es menor en mujeres mayores de 50 años, sin afectación

tación ganglionar y con receptores hormonales negativos⁴¹.

3. No existen estudios que comparen directamente las dos antraciclinas más utilizadas (epirubicina y doxorubicina). Sin embargo, en el análisis conjunto del EBCTCG de estudios que comparan esquemas con epirubicina o adriamicina con CMF, no parecen existir diferencias en función de la antraciclina utilizada⁴¹.
4. En cuanto a la administración de regímenes con 2 o 3 fármacos, no existen comparaciones directas. No obstante, la administración de 4 ciclos de esquemas de tratamiento con dos fármacos incluyendo antraciclinas (AC/EC) es equivalente a la pauta de CMF en términos de supervivencia global y libre de enfermedad⁴⁹, mientras que pautas con 3 fármacos (FAC/FEC) administrados durante 6 ciclos han demostrado superioridad frente a CMF tanto en términos de supervivencia global como libre de enfermedad^{41,50}.
5. No está establecida la dosis ni la duración óptima del tratamiento con antraciclinas. La administración de 6 ciclos del régimen FEC es superior a 3 ciclos⁵¹. Sin embargo, no existen comparaciones directas con la administración de 4 ciclos. Igualmente, la administración de FEC utilizando dosis de 100 mg/m² de epirubicina es superior a la administra-

ción de 50 mg/m², pero se desconoce si dosis intermedias de epirubicina (75 mg/m²) ofrecerían resultados equivalentes⁵².

6. Existe poca evidencia sobre el beneficio de la quimioterapia en pacientes mayores de 70 años, por lo que habría que individualizar su administración en pacientes ancianas⁴¹.
7. La adición de taxanos (paclitaxel y docetaxel) en pacientes con ganglios positivos tanto de manera secuencial como concomitante ha demostrado aumento en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global respecto al tratamiento con antraciclinas⁵³⁻⁵. Hasta la fecha no disponemos de datos que permitan demostrar la superioridad de un taxano sobre otro ni el beneficio de administrarlos de manera secuencial o concomitante.
8. La utilización de trastuzumab en mujeres con cáncer de mama y sobreexpresión de c-erb-B2 de manera concurrente o secuencial con la quimioterapia ofrece un incremento significativo de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad⁵⁶⁻⁸.
9. No existe evidencia de beneficio de las altas dosis de quimioterapia en el cáncer de mama⁴¹.

En base a estos datos, proponemos según el riesgo de recidiva los siguientes esquemas:

a) Riesgo intermedio: Ganglios negativos

Se recomienda la administración de quimioterapia con antraciclinas durante al menos 4 ciclos.

FEC 75⁵⁹

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
Epirubicina 75 mg/m² día 1
5 Fluorouracilo 600 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días

FEC 100⁵²

Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1
Epirubicina 100 mg/m² día 1
5 Fluorouracilo 100 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días

FAC⁵⁰

Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1
Adriamicina 50 mg/m² día 1
5 Fluorouracilo 100 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días

AC⁴⁹

Adriamicina 60 mg/m² día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días

En mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión de c-erb-B2 administrar trastuzumab.

AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel tri-semanal x 4→Trastuzumab semanal x 40⁵⁶

Adriamicina 60 mg/m² día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días
Paclitaxel 175 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días
Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg
Repetir semanalmente durante 52 semanas

AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel semanal x 12→Trastuzumab semanal x 40⁵⁶

Adriamicina 60 mg/m² día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días
Paclitaxel 80 mg/m² día 1
Repetir semanalmente durante 12 semanas
Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg
Repetir semanalmente durante 52 semanas

AC x 4 → Docetaxel trisemanal x 4 + Trastuzumab semanal x 12 → Trastuzumab trisemanal hasta completar un año

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Docetaxel 100 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año

Docetaxel trisemanal x 6 + Carboplatino trisemanal x 6 + Trastuzumab semanal x 18 → Trastuzumab trisemanal hasta completar un año

Docetaxel 75 mg/m² día 1

Carboplatino AUC 6 día 1

Repetir cada 21 días

Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel y carboplatino → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año

En mujeres con contraindicación para recibir antraciclinas o negativa a la alopecia se pueden administrar 6 ciclos de CMF

CMF⁴⁹

Ciclofosfamida 600 mg/m² días 1 y 8

Metotrexate 40 mg/m² días 1 y 8

5 Fluorouracilo 600 mg/m² días 1 y 8

Repetir cada 28 días

b) Riesgo intermedio: Ganglios positivos

Se recomienda administrar quimioterapia con antraciclinas y taxanos

AC x 4 → Paclitaxel x 4⁵⁵

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Paclitaxel 175 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

TAC⁵³

Docetaxel 75 mg/m² día 1

Adriamicina 50 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1

Se recomienda soporte con filgastrim y profilaxis

Antibiótica con quinolonas.

Repetir cada 21 días

FEC 100 x 3 → Docetaxel x 3⁵⁴

Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1
Epirubicina 100 mg/m² día 1
5 Fluorouracilo 100 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días
Docetaxel 100 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días

FEC 100 x 4 → Paclitaxel x 8⁶⁰

Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1
Epirubicina 100 mg/m² día 1
5 Fluorouracilo 100 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días
Paclitaxel 100 mg/m² día 1
Repetir cada 7 días

AC x 4 → Paclitaxel x 4⁶¹

Adriamicina 60 mg/m² día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
Repetir cada 14 días
Administrar filgastrim .5mcg/kg/
días 3-10
Paclitaxel 175 mg/m² día 1
Repetir cada 14 días
Administrar filgastrim 5mcg/kg/
días 3-10

Como alternativa, se pueden utilizar esquemas de poli quimioterapia con antraciclinas como en pacientes sin afectación ganglionar.

En mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión de c-erb-B2 administrar trastuzumab.

AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 + Paclitaxel tri-semanal x 4 → Trastuzumab semanal x 40⁵⁶

Adriamicina 60 mg/m² día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días
Paclitaxel 175 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días
Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg
Repetir semanalmente durante 52 semanas

AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 + Paclitaxel semanal x 12 → Trastuzumab semanal x 40⁵⁶

Adriamicina 60 mg/m² día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
Repetir cada 21 días
Paclitaxel 80 mg/m² día 1
Repetir semanalmente durante 12 semanas
Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg
Repetir semanalmente durante 52 semanas

AC x 4 → Docetaxel trisemanal x 4 + Trastuzumab semanal x 12 → Trastuzumab trisemanal hasta completar un año

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Docetaxel 100 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año

Docetaxel trisemanal x 6 + Carboplatino trisemanal x 6 + Trastuzumab semanal x 18 → Trastuzumab trisemanal hasta completar un año

Docetaxel 75 mg/m² día 1

Carboplatino AUC 6 día 1

Repetir cada 21 días

Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel y carboplatino → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año

c) Riesgo alto

Se recomienda administrar quimioterapia con antraciclinas y taxanos

AC x 4 → Paclitaxel x 4⁵⁵

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Paclitaxel 175 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

TAC⁵³

Docetaxel 75 mg/m² día 1

Adriamicina 50 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1

Se recomienda soporte con filgastrim y profilaxis

Antibiótica con quinolonas.

Repetir cada 21 días

FEC 100 x 3 → Docetaxel x 3⁵⁴

Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1

Epirubicina 100 mg/m² día 1

5 Fluorouracilo 100 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Docetaxel 100 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

FEC 100 x 4 → Paclitaxel x 8⁶⁰

Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1
 Epirubicina 100 mg/m² día 1
 5 Fluorouracilo 100 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días
 Paclitaxel 100 mg/m² día 1
 Repetir cada 7 días

AC x 4 → Paclitaxel x 4⁶¹

Adriamicina 60 mg/m² día 1
 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
 Repetir cada 14 días
 Administrar filgastrim 5mcg/kg/
 días 3-10
 Paclitaxel 175 mg/m² día 1
 Repetir cada 14 días
 Administrar filgastrim 5mcg/kg/
 días 3-10

En mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión de c-erb-B2 administrar trastuzumab.

AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel tri-semanal x 4→Trastuzumab semanal x 40⁵⁶

Adriamicina 60 mg/m² día 1
 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días
 Paclitaxel 175 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días
 Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg
 Repetir semanalmente durante 52 semanas

AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel semanal x 12→Trastuzumab semanal x 40⁵⁶

Adriamicina 60 mg/m² día 1
 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días
 Paclitaxel 80 mg/m² día 1
 Repetir semanalmente durante 12 semanas
 Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg
 Repetir semanalmente durante 52 semanas

AC x 4 → Docetaxel trisemanal x 4 + Trastuzumab semanal x 12 → Trastuzumab trisemanal hasta completar un año

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Docetaxel 100 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año

Docetaxel trisemanal x 6 + Carboplatino trisemanal x 6 + Trastuzumab semanal x 18 → Trastuzumab trisemanal hasta completar un año

Docetaxel 75 mg/m² día 1

Carboplatino AUC 6 día 1

Repetir cada 21 días

Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel y carboplatino → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año

4.3.6. Tratamiento con quimioterapia en estadios iniciales

El tratamiento sistémico primario se puede aplicar no sólo a pacientes con tumores localmente avanzados sino también a tumores en estadios II y IIIA (T3 N1) en los que debido al tamaño del tumor o a la relación desfavorable entre el tumor y la mama no se an candidatos a cirugía conservadora de inicio (ver esquemas en apartado siguiente).

4.4. Tratamiento sistémico: estadios localmente avanzados

Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado representan menos del 10% de todos los casos nuevos de cáncer de mama. Este subgrupo de pacientes incluye enfermas de características muy diversas, algunas de las cuales presentan tumores grandes pero técnicamente operables (T3 N1) y otras con tumores inoperables (T4 N2-3).

En estas pacientes, tras la administración del tratamiento sistémico primario hasta alcanzar la máxima respuesta, se realizará una valoración clínica y radiológica. En función de la respuesta, tamaño y localización del tumor, edad de la paciente y comorbi-

lidad asociada se decidirá el tipo de tratamiento quirúrgico (mastectomía ó cirugía conservadora).

4.4.1. Tratamiento sistémico primario con quimioterapia

La definición de tratamiento sistémico primario se prefiere actualmente a los términos de tratamiento neoadyuvante, preoperatorio o de inducción. Dado que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica, en los últimos años está aumentando la tendencia a administrar tratamiento sistémico previo al tratamiento locorregional.

De los estudios publicados basados en tratamiento sistémico primario en estadios II, IIIA y IIIB se pueden extraer las siguientes conclusiones⁶²⁻³:

1. El tratamiento sistémico primario permite incrementar el porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador.
2. No existen diferencias entre la quimioterapia primaria y quimioterapia adyuvante en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
3. El número de ganglios axilares metastáticos es inferior en pacientes que reciben quimioterapia primaria respecto a las que son operadas de inicio.

4. La respuesta al tratamiento sistémico primario es un factor pronóstico, presentando mejor supervivencia aquellas que alcanzan respuesta completa patológica.
5. A diferencia del tratamiento adyuvante, el tratamiento sistémico primario permite valorar la sensibilidad a los fármacos utilizados, lo que pudiera ser de utilidad en el futuro para escoger el tratamiento individual de cada paciente.

El tratamiento habitualmente utilizado ha sido el uso de poliquimioterapia inicial con combinaciones de antraciclinas hasta alcanzar la máxima respuesta, seguido de un tratamiento local (cirugía y radioterapia). Durante los últimos años se han publicado estudios utilizando taxanos en combinación con antraciclinas o de manera secuencial que han demostrado un incremento en el porcentaje de respuestas patológicas, pero con resultados contradictorios en cuanto a incremento de supervivencia libre de recidiva⁶⁴⁻⁵. No obstante, dado el beneficio de la utilización de taxanos en estadios iniciales y el mayor número de respuestas completas patológicas obtenidas, su utilización parece una alternativa razonable.

En tumores con sobreexpresión de c-erb-B2, la administración de trastuzumab en combinación con epirubicina y paclitaxel consigue un porcentaje de

respuestas completas patológicas del 66.7%, resultado significativamente superior al obtenido por la misma combinación de fármacos sin trastuzumab (25%)⁶⁶.

La evaluación de la respuesta se hará preferiblemente con Resonancia de la mama.

Esquemas con antraciclinas + paclitaxel

AP x 4 → CMF x 4⁶⁷

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Paclitaxel 175 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Ciclofosfamida 600 mg/m² días 1 y 8

Metotrexate 40 mg/m² días 1 y 8

5 Fluorouracilo 600 mg/m² días 1 y 8

Repetir cada 28 días

AC x 4 → Paclitaxel semanal x 12

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Paclitaxel 80 mg/m² día 1

Repetir semanalmente durante 12 semanas

Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg

Repetir semanalmente durante 52 semanas

AC x 4 → Paclitaxel trisemanal x 4⁶⁸

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Paclitaxel 175 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Paclitaxel semanal x 12 → FAC x 4⁶⁹

Paclitaxel 100 mg/m²

Administrar semanalmente durante 12 semanas

Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1

Adriamicina 50 mg/m² día 1

5 Fluorouracilo 100 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Esquemas con antraciclinas + docetaxel

AC x 4 → Docetaxel x 4⁷⁰

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Docetaxel 100 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

ET x 6⁷¹

Epirubicina 75 mg/m² día 1
 Docetaxel 75 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días

AT x 6⁷²

Adriamicina 50 mg/m² día 1
 Docetaxel 75 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días

En mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión de c-erb-2 administrar **trastuzumab**.

AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel semanal x 12 → Trastuzumab semanal x 40⁵⁶

Adriamicina 60 mg/m² día 1
 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días
 Paclitaxel 80 mg/m² día 1
 Repetir semanalmente durante 12 semanas
 Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg
 Repetir semanalmente durante 52 semanas

AT x 3 → Paclitaxel x 4 → CMF x 3 (Esquema NOAH)

Adriamicina 60 mg / m² día 1
 Paclitaxel 150 mg / m² día 1
 Seguido de:
 Paclitaxel 175 mg / m² / 21 días x 4 ciclos
 Seguido de
 Ciclofosfamida 600 mg/m² días 1 y 8
 Metotrexate 40 mg/m² días 1 y 8
 5 Fluorouracilo 600 mg/m² días 1 y 8
 Repetir cada 28 días x 3

4.4.2. Tratamiento sistémico primario hormonal

A pesar de que la mayoría de estudios utilizando tratamiento sistémico primario se han realizado con quimioterapia, el tratamiento hormonal puede ser una opción válida en mujeres postmenopáusicas con positividad para los receptores hormonales. El tratamiento hormonal ofrece como ventajas sobre la quimioterapia la posibilidad de mantener el tratamiento durante el periodo quirúrgico, permite tratar pacientes no subsidiarias de quimioterapia por edad o comorbilidad, así como seleccionar el tratamiento adyuvante más adecuado en función de la respuesta. El letrozol, administrado en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos produce un porcentaje de respuestas (RC + RP) del 55%, permitien-

do cirugía conservadora en un 70% de pacientes consideradas candidatas a mastectomía de inicio⁷³. Recientemente, un estudio en pacientes postmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos randomizó a recibir quimioterapia neoadyuvante con adriamicina y paclitaxel, anastrozol o exemestano. Se observó equivalencia tanto en respuestas objetivas (76%, 76% y 81%, respectivamente), como en porcentajes de cirugía conservadoras (24%, 30% y 34%, respectivamente), con supervivencias libre de enfermedad a 3 años equivalentes⁷⁴.

De este modo, el tratamiento hormonal neoadyuvante con inhibidores de aromatasa es una opción válida en mujeres postmenopáusicas con tumores con RE y RP positivos, especialmente en mujeres ancianas, con contraindicación para recibir quimioterapia o rechazo a la misma.

El tratamiento se mantendrá al menos 12- 16 semanas, con valoración clínica mensual.

4.5. Tratamiento sistémico: estadios avanzados recurrentes

4.5.1. Recidiva local

La recidiva local es la reaparición del tumor en el territorio tratado previamente con cirugía (conservadora o radical) con o sin radioterapia previa. La recurrencia local debe ser documentada histológicamente y en caso de aparecer tras cirugía conservadora distinguirla de un segundo tumor primario. Al igual que en el diagnóstico inicial se debe realizar un estudio de extensión completo para descartar afectación a distancia, lo que contraindicaría en principio un tratamiento local de la recidiva.

a) Recurrencia local tras tratamiento conservador

El tratamiento más habitual es la mastectomía. No obstante, en casos seleccionados se puede plantear una nueva tumorectomía y valoración de reirradiación.

En caso de recidiva local de gran tamaño, de rápido crecimiento es recomendable el inicio de tratamiento sistémico y en caso de respuesta plantear una posterior cirugía radical⁷⁵.

b) Recurrencia local tras mastectomía

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, siempre que el tamaño de la lesión lo permita. Posteriormente, si no ha recibido radioterapia, se debe plantear irradiación del lecho quirúrgico y de las cadenas ganglionares. En caso de existir una recurrencia difusa en el lecho de la mastectomía, se recomienda iniciar tratamiento sistémico.

4.5.2. Recidiva locoregional

Es la reaparición de la neoplasia en los ganglios de la axila, supraclavicular y mamaria interna. Es recomendable la confirmación histológica y al igual que en las recidivas locales, realizar un estudio de extensión para descartar afectación a distancia. Esta situación es de pronóstico más ominoso que las recidivas locales, aunque algunas pacientes (especialmente las N0 al diagnóstico) pueden tener una excelente evolución con tratamiento local de rescate.

Si la recidiva axilar es abordable quirúrgicamente, se realizará la extirpación quirúrgica, seguida de radioterapia axilar y supraclavicular en caso de no haberse administrado radioterapia previamente; en caso de radioterapia previa se debe valorar la posibilidad de reirradiación, sobre todo si el intervalo libre de recidiva tras la misma ha sido prolongado⁷⁶. En caso de

recidivas axilares no abordables con cirugía se recomienda tratamiento sistémico y posterior valoración en función de la respuesta de cirugía de rescate.

Aunque no está definido el papel de un tratamiento sistémico con hormonoterapia y/o quimioterapia “adyuvante” tras la resección completa de una recidiva locoregional se debe valorar su administración.

4.5.3. Recidiva sistémica

En la gran mayoría de los casos, el tratamiento del cáncer de mama diseminado/recurrente tiene una finalidad paliativa, siendo sus objetivos la eliminación de los síntomas con la menor toxicidad posible y el incremento de la supervivencia.

El cáncer de mama es una entidad muy heterogénea en la que se combinan múltiples factores, por lo que debe de considerarse a cada paciente de manera individual para seleccionar el mejor tratamiento en cada caso. En cualquier caso, se trata de un tratamiento multidisciplinario, basado fundamentalmente en la quimioterapia, hormonoterapia y en los nuevos agentes biológicos, que en combinación con la cirugía y la radioterapia contribuyen a conseguir un adecuado control de los síntomas y aumento de supervivencia.

a) Elección del tratamiento sistémico

Una vez detectada la presencia de metástasis se debe realizar una evaluación clínica completa, re- realizar estudio de imagen (preferiblemente con TC y gammagrafía ósea) para determinar la localización y extensión de la enfermedad, determinar los factores pronósticos tumorales (receptores hormonales y c-erb-B2) en la biopsia al diagnóstico y si es posible en las localizaciones a la recaída.

En función de estos factores (receptores hormonales y c-erb-B2, extensión y localización de las metástasis, intervalo libre de enfermedad y edad de la paciente) se clasifica a las pacientes en grupos de riesgo (Tabla 9).

En casos de sobreexpresión de c-erb-B2 1+ , 2+ y 3+ por inmunohistoquímica se deberá realizar FISH.

Tabla 9. Categoría de riesgo en mujeres con cáncer de mama metastático

	BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
Presencia de receptores hormonales	Si	no
Sobreexpresión de HER-2 neu	No	Si
Intervalo libre de enfermedad	Mayor de 2 años	Menor de 2 años
Número de metástasis	Bajo	Alto
Localización de las metástasis	Hueso, partes blandas	Visceral
Afectación de órganos vitales	no	Si

b) Tratamiento hormonal

Las mujeres con criterios de bajo riesgo son candidatas a un tratamiento hormonal, dada la baja toxicidad y elevada probabilidad de respuesta, a menudo de larga duración. La respuesta a una primera manipulación hormonal tiene un importante valor predictivo de respuesta a sucesivas líneas hormonales, de manera que aquellas enfermas que responden a una primera línea tienen muchas posibilidades de responder a una segunda e incluso a una tercera manipulación hormonal, mientras que aquellas que no responden a la primera es po-

co probable que respondan a líneas sucesivas.

Al igual que en adyuvancia se distinguirá entre mujeres pre y postmenopaúsicas.

1. Tratamiento hormonal en mujeres

premenopáusicas

Los resultados conseguidos con tamoxifeno y ablación ovárica (quirúrgica, radioterápica o farmacológica) en primera línea de tratamiento hormonal son equivalentes con porcentajes de respuesta entorno al 25%. La combinación de ambos tratamientos es superior en respuestas globales y supervivencia por lo que se puede considerar la primera línea de tratamiento en mujeres que no hayan recibido tamoxifeno o que no lo hayan recibido durante el último año⁷⁷. Dados los resultados obtenidos por los inhibidores de aromatasa en mujeres postmenopaúsicas, se ha investigado su papel en mujeres premenopáusicas asociados a ablación ovárica. A pesar de su menor experiencia de uso, podría ser una opción alternativa en mujeres con contraindicación para recibir tamoxifeno y tras progresión al mismo.

2. Tratamiento hormonal en mujeres

postmenopáusicas

Los inhibidores de aromatasa (no esteroideos: anastrozol y letrozol; esteroideos: exemestano) son con-

siderados el tratamiento de primera línea en cáncer de mama avanzado. Los tres fármacos han demostrado una mayor actividad que el tamoxifeno, tanto en respuesta global, como beneficio clínico, tiempo hasta la progresión y perfil de toxicidad⁷⁸⁻⁸⁰. No se dispone de resultados de estudios comparativos entre los distintos inhibidores de aromatasa para considerar alguno de primera elección. En caso de progresión al utilizar un inhibidor de aromatasa, se puede utilizar un inhibidor de aromatasa de otra clase (esteroideo si previamente se utilizó un no esteroideo y viceversa) o administrar tratamiento con un antiestrógeno puro (fulvestrant)⁸¹.

c) **Tratamiento con quimioterapia**

Las mujeres con enfermedad de alto riesgo deben recibir tratamiento con quimioterapia. No existe una evidencia firme para recomendar una poliquimioterapia de inicio frente a un tratamiento secuencial con diferentes agentes en monoterapia, ya que, aunque el tratamiento combinado ha demostrado un incremento en el porcentaje de respuestas (con mayor toxicidad), no existe un claro beneficio en supervivencia frente a un tratamiento con los mismos fármacos de manera secuencial. No obstante, en determinadas circunstancias, con enfermedad muy agresiva, la poliquimioterapia

puede conseguir una respuesta más rápida y un mejor control sintomático.

La elección de los fármacos dependerá de su perfil de toxicidad, de la situación de la paciente y del esquema utilizado en adyuvancia.

En pacientes que hayan recibido antraciclinas en adyuvancia, se recomienda la utilización de taxanos, solos o en combinación. En caso de no haberlas recibido, tanto los taxanos como las antraciclinas, en monoterapia o en combinación son opciones válidas. La capecitabina, gemcitabina y la vinorelbina son opciones adecuadas en segunda y sucesivas líneas en monoterapia, asociadas a antraciclinas y taxanos o asociadas entre ellas.

Las pacientes con cáncer de mama metastático y sobreexpresión de HER2/neu se benefician de un tratamiento con trastuzumab, bien en monoterapia o en combinación. El trastuzumab asociado a taxanos (en monoterapia o asociados a sales de platino), vinorelbina, gemcitabina, ha demostrado un incremento en porcentaje de respuestas, tiempo hasta la progresión, y en algún caso, mayor supervivencia. Las antraciclinas asociadas a trastuzumab ocasionan una cardiotoxicidad significativa por lo que salvo el caso de las antraciclinas liposomales no se recomienda su utilización fuera de ensayos clínicos.

En caso de ausencia de beneficio clínico, se recomienda no continuar con el tratamiento.

Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de mama metastático

Regímenes con antraciclinas

Monoterapia

Adriamicina 60-75 mg/m² día 1 cada 21 días⁸²

Epirubicina 75-100 mg/m² día 1 cada 21 días⁸³

Doxorubicina liposomal pegilada 40-50 mg/m² día 1 cada 28 días⁸⁴

Poliquimioterapia

FEC 75/100⁵²

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Epirubicina 75-100 mg/m² día 1

5 Fluorouracilo 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

FAC⁸⁵

Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1

Adriamicina 50 mg/m² día 1

5 Fluorouracilo 100 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

EC⁸³

Epirubicina 90 mg/m² día 1
 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días

AC⁴⁹

Adriamicina 60 mg/m² día 1
 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días

AT⁸⁵

Adriamicina 50 mg/m² día 1
 Docetaxel 75 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días **AP⁸⁶**
 Adriamicina 60 mg/m² día 1
 Paclitaxel 175 mg/m² día 1
 Repetir cada 21 días

Regímenes con Taxanos

Monoterapia

Paclitaxel 175 mg/m² día 1 cada 21 días⁸⁷
 Docetaxel 100 mg/m² día 1 cada 21 días⁸⁹
 Paclitaxel 80-100 mg/m² semanal⁸⁸
 Docetaxel 35 mg/m² semanal⁹⁰
 Poliquimioterapia

Docetaxel 75 mg/m² día 1
 Capecitabina 1250 mg/m²/12 h x 14 días
 Repetir cada 21 días⁹¹

Paclitaxel 175 mg/m² día 1
 Capecitabina 1000 mg/m²/12 h x 14 días
 Repetir cada 21 días⁹²

Paclitaxel 150 mg/m² día 1
 Gemcitabina 2500 mg/m² día 1
 Repetir cada 14 días⁹³

Paclitaxel 175 mg/m² día 1
 Gemcitabina 1200 mg/m² días 1 y 8
 Repetir cada 21 días⁹⁴

Docetaxel 80 mg/m² día 1
 Gemcitabina 1000 mg/m² días 1 y 8
 Repetir cada 21 días⁹⁵

Paclitaxel 135 mg/m² día 1
 Vinorelbina 30 mg/m² días 1 y 8
 Repetir cada 21 días⁹⁶

Docetaxel 70 mg/m² día 1
 Vinorelbina 30 mg/m² días 1 y 8
 Repetir cada 21 días⁹⁷

Regímenes con nuevos fármacos**Monoterapia**

Capecitabina 1250 mg/m²/12 h x 14 días cada 21⁹⁸
 Vinorelbina 25-30 mg/m² días 1 y 8 cada 21⁹⁹
 Gemcitabina 1250 mg/m² días 1 y 8 cada 21¹⁰⁰

Combinación

Vinorelbina 30 mg/m² días 1 y 8
 Gemcitabina 1250 mg/m² días 1 y 8
 Repetir cada 21 días¹⁰¹

Vinorelbina 25 mg/m² días 1 y 8 cada 21
 Capecitabina 1000 mg/m²/12 h x 14 días
 Repetir cada 21 días¹⁰²

Esquemas utilizados en el cáncer de mama metastásico HER2/neu positivo

Asociados a Trastuzumab 4 mg/kg dosis e carga, seguido de 2 mg/kg semanal o alternativamente a Trastuzumab 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas.

Monoterapia

Paclitaxel 80-100 mg/m² semanal¹⁰³
 Docetaxel 100 mg/m² cada 21 días¹⁰⁴
 Docetaxel 35 mg/m² semanal¹⁰⁵

Vinorelbina 25-30 mg/m² semanal¹⁰⁶
 Capecitabina 1250 mg/m² cada 12 horas vo x 14 días cada 21 días¹⁰⁷
 Gemcitabina 1200 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días¹⁰⁸

Combinación

Carboplatino AUC 2 semanal + Paclitaxel 60 mg/m² semanal¹⁰⁹
 Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días + Carboplatino AUC 6 cada 21 días¹¹⁰
 Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días + Cisplatino 75 mg/m²¹¹⁰

d) Tratamientos complementarios

Independientemente de los tratamientos sistémicos, los tratamientos locales, especialmente la radioterapia tienen un papel importante, especialmente en el tratamiento de metástasis cerebrales, coroides, compresión medular, plexopatías por infiltración tumoral, metástasis líticas dolorosas o con riesgo de fractura en las que hay que considerar el tratamiento con radioterapia antes que el tratamiento sistémico.

En casos seleccionados, la cirugía debe ser valorada (pleurodesis en derrames pleurales recidivantes, toracotomía en resección de metástasis pulmonar única, mastectomía de limpieza en tumores ulce-

rados y cirugía ortopédica en casos de fracturas patológica).

Los bisfosfonatos (ácido zoledrónico), además de su papel en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, han demostrado reducir el dolor óseo, la incidencia de complicaciones óseas y mejora la supervivencia libre de progresión ósea por lo que están indicados en mujeres con afectación ósea por cáncer de mama, esperanza de vida superior a 3 meses y creatinina < 3 mg/dl.

5. Seguimiento



Históricamente, el control médico tras el tratamiento del cáncer de mama incluía de manera habitual anamnesis y examen físico, hemograma completo, perfil bioquímico, marcadores tumorales, mamografías, radiografía de tórax y en ocasiones ecografía abdominopélvica y gammagrafía ósea. El uso de este seguimiento intensivo se basaba en la presunción de que la detección temprana de la recurrencia de la enfermedad podría ofrecer la posibilidad de curación o al menos una mejoría en la supervivencia y en la calidad de vida. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que este seguimiento intensivo no tiene impacto significativo en la calidad de vida ni en la supervivencia global, por lo que no guarda una buena relación coste-efectividad. Del mismo modo, no está

justificado el seguimiento endometrial mediante ecografía transvaginal en mujeres sometidas a tratamiento adyuvante con tamoxifeno, que quedaría reservada para aquellas pacientes que desarrollan metrorragia.

Actualmente, la mayoría de las guías de práctica clínica (ESMO, ASCO, NCCN) recomiendan exclusivamente (Tabla 10):

1. Anamnesis y exploración física cada 3-6 meses durante 3 años, y luego cada 6-12 meses durante 2 años más y luego anualmente.
2. Mamografía anual, y adicionalmente, a los 6 meses tras la radioterapia en mujeres que reciben tratamiento conservador.
3. Exploración ginecológica anual en mujeres con útero intacto, el intervalo puede ser más largo en mujeres sometidas a histerectomía total.

Tabla 10. Esquema de seguimiento en cáncer de mama

Año	Anamnesis, exploración física, Hemograma, bioquímica, marcadores	Exploración ginecológica	Mamografía
Primero	Cada 3-6 meses	Anual	Anual
Segundo	Cada 3-6 meses	Anual	Anual
Tercero	Cada 3-6 meses	Anual	Anual
Cuarto	Cada 6-12 meses	Anual	Anual
Quinto	Cada 6-12 meses	Anual	Anual
Posteriores	Cada 12 meses	Anual	Anual

6. Bibliografía

- 1 Estadísticas de defunciones según la causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística, 1998.
- 2 Boyle P, Ferlay J. Cancer-incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16: 481-8.
- 3 Pruthi S. Detection and evaluation of a palpable breast mass. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 641-7.
- 4 Samuels TH. Breast imaging. A look at current and future technologies. *Postgrad Med* 1998;104: 97-101.
- 5 Bassett LW. Imaging of breast masses. *Radiol Clin of North Am* 2000; 38: 669-91.
- 6 Bassett LW. Mammographic analysis of calcifications. *Radiol Clin of North Am* 1992; 30: 93-105.
- 7 The ACR Breast Imaging reporting and data system (BI-RADS®), 4th ed. American College of Radiology (www.acr.org), 2003.

- 8 Baker JA, Soo MS. The evolving role of sonography in evaluating solid breast masses. *Sem Ultrasound CT MR* 2000; 2: 286-96.
- 9 Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. A retrospective review. *Cancer* 1995; 76: 626-30.
- 10 Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK, et al. Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnosis criteria. *Acta Radiol* 2003; 44: 379-86.
- 11 Heywang-Kobrunner SH, Bick U, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters of contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologic correlated lesions. *Eur Radiol* 2001; 11: 531-46.
- 12 Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Drew PJ. Current applications and future directions of MR mammography. *Br J Cancer* 2003; 88: 4-10.
- 13 Peetine S, Place R, Babu S, et al. Stereotactic breast biopsy is accurate, minimally invasive, and cost effective. *Am J Surg* 1996; 171: 474-76.
- 14 Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *Am Surg* 1996; 62: 738-44.
- 15 Gordon PB, Goldenberg SL, Chan NH. Solid breast lesions: diagnosis with US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 1993; 189: 573-80.
- 16 Grases PJ, Tresserra F. Estudio anatomopatológico en patología mamaria. En: Fernández-Cid A y cols. *Mastología 2ª ed.* Barcelona: Masson SA, 2000, p.173-80.
- 17 ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (suppl 1): i7-i9.
- 18 Sobin LH, Wittekind CH, eds. TNM classifications of malignant tumours. UICC, International Union Against Cancer, 6th ed. Wiley-Liss: New York, 2002.
- 19 Nielsen M, Jensen J, Andersen J. Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy. *Cancer* 1984; 54: 612-5
- 20 Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D, et al. Non-invasive breast carcinoma: Frequency of unsuspected invasión and implications for treatment. *Ann Surg* 1979; 189: 377-82.
- 21 Fisher B, Constantino 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: 1371-88.
- 22 Barth A, Brenner RJ, Giuliano AE. Current management of ductal carcinoma in situ. *West J Med* 1995; 163: 360-6.
- 23 Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1546-54.
- 24 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: 441-52.

- 25 Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.26-Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Nat Cancer Inst* 2000; 92: 1143-50.
- 27 Lichter AS, Lippman M, Danforth DN Jr, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10: 976-83.
- 28 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: 1227-32.
- 29 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: 1233-41.
- 30 Sadetzki S, Oberman B, Zippel D, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 480-7.
- 31 Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
- 32 Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542-51.
- 33 Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-64.
- 34 Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2326-33.
- 35 Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996; 348: 708-13.
- 36 Smith IE, Ross GM. Breast radiotherapy after lumpectomy. No longer always necessary. *N Engl J Med* 2004; 351: 1021-3.
- 37 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: 1539-69.
- 38 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: 949-55.

- 39 Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:9 56-62.
- 40 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16: 1569-83.
- 41 Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- 42 Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD, et al. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1736-50.
- 43 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: 60-2.
- 44 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: 5138-47.
- 45 Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomised trial of exemestane after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92.
- 46 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: 1793-802.
- 47 Thurlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H, et al. BIG 1-98: randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (Abstr 511).
- 48 Albain M, Green S, Ravdin P, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 (Abstr 143).
- 49 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: 1493-96.
- 50 Mouridsen HT, Andersen J, Anderson M, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer. Improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 (abstr 254).
- 51 Fumoleau P, Bremond A, Kerbat P, et al. Better outcome of premenopausal node-positive breast cancer patients treated with 6 cycles vs 3 cycles of adjuvant chemotherapy: eight year follow up results of FASG 01. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 (abstr 252).

- 52 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: 602-11.
- 53 Martin M, Pienkoswki T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 351: 2302-13.
- 54 Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial : 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: Abst 27
- 55 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: 976-83.
- 56 Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353; 1673-84.
- 57-Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-72.
- 58 Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 94 (suppl 1): S5. Abstract 1.
- 59 The French Epirubicin Study Group. A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1991; 9: 305-12.
- 60 Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer comparing 6 cycles of FEC versus 4 cycles of FEC followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim analysis of GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 94 (suppl 1): S20. Abstract 39.
- 61 Citron ML, Berry DA, Cirrincione 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 Leucemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1431-9.
- 62 Kaufmann M, Mickwitz G, Smith R, et al. Internacional expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2600-8.
- 63 Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-94.

- 64 Smith IC, Heys SC, Hutcheon AV, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456-66.
- 65 -B-27: Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (abstr 26).
- 66 Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D. Significant 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: 3676-85.
- 67 Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (abstr 513).
- 68 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: 2672-85.
- 69 Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5983-92.
- 70 Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the german breast group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676-85.
- 71 Steger GG, Wenzel C, Djavanmard MP, et al. Preoperative docetaxel/epidoxorubicin (DE) in primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 (abstr 448).
- 72 Evans T, Gould A, Foster E, et al. Phase III randomized trial of Adriamycin (A) and docetaxel (D) versus A and cyclophosphamide (C) as primary medical therapy (PMT) in woman with breast cancer : An ACCOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 (abstr 136).
- 73 Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527-32.
- 74 Semiglazov VF, Ivanov VG, Semiglazov WV, et al. Neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy for postmenopausal ER positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: abstr 2090.
- 75 Takahashi M, Suzuki H. Local recurrence after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer* 1996; 3: 135-9.
- 76 Halverson KS, Perez CA, Kuske RE, et al. Isolated locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 851-8.

- 77 Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today?. *The Oncologist* 2004; 9: 507-17.
- 78 Bonnetere J, Robertson J, Thurlimann B, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the TARGET (Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability) Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748-57.
- 79 Mouridsen H, Gershannonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole (femara) versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2596-606.
- 80 Paridaens et al. Phase II randomized trial comparing exemestane to tamoxifen as front line hormonal therapy for advanced breast cancer patients; an EORTC-BG-IDBBC study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 53.
- 81 Osborne CK. A double blind randomised trial comparing the efficacy and tolerability of faslodex (fulvestrant) with arimidex in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 27.
- 82 Bull JM, Tormey DC, et al. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 1987; 41: 1649-57.
- 83 Conte PF, Gennari A, Landucci E, et al. Role of epirubicin in advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2000; 1: 46-51.
- 84 Alexopoulos A, Karamouzis MV, Stavrinides H, et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) and docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 891-5.
- 85 Bontenbal M, Creemers G, Braun HJ, et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Trial of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7081-88.
- 86 Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3114-21.
- 87 Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5542-51.
- 88 Del Mastro L, Perrone F, Repetto L. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: a phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol* 2005; 16: 253-8.
- 89 Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413-24.

- 90 Gennari A, Guarneri V, Landucci E, et al. Weekly docetaxel/paclitaxel in pretreated metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3: 346-52.
- 91 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: 2812-23.
- 92 Batista N, Perez-Manga G, Constenla M, et al. Phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1740-6.
- 93 Colomer R, Llombart-Cussac A, Lluch A, et al. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: Phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain. *Ann Oncol* 2004; 15: 201-6.
- 94 Delfino C, Caccia G, Riva-Gonzales L, et al. Gemcitabine/paclitaxel as first-line treatment of advanced breast cancer. *Oncology* 2003; 17: 22-5.
- 95 Brandi M, Vici P, Lopez M, et al. Novel association with gemcitabine and docetaxel as salvage chemotherapy in metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines: results of a multicenter phase II study. *Semin Oncol* 2004; 31: 13-9.
- 96 Spano JP, Bouillet T, Boaziz C, et al. Phase II study of paclitaxel combined with vinorelbine in patients with advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 317-21.
- 97 Rodriguez J, Calvo E, Cortes J, et al. Docetaxel plus vinorelbine as salvage chemotherapy in advanced breast cancer: a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 47-56.
- 98 Seidman A, O`Shaughnessy J, Misset JL. Single-agent capecitabine: a reference treatment for taxane-pretreated metastatic breast cancer?. *The Oncologist* 2002; 7: 20-8.
- 99 Spielmann M, Llombart-Cussac A, Kalla S, et al. Single agent gemcitabine is active in previously treated metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 60: 303-7.
- 100 Fumoleau P, Delozier T, Extra JM, et al. Vinorelbine (Navelbine) in the treatment of breast cancer: the European experience. *Semin Oncol* 1995; 22: 22-9.
- 101 Lobo F, Virizuela JA, Dorta FJ, et al. Gemcitabine/Vinorelbine in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines: results of a phase II trial. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 46-50.
- 102 Welt A, von Minckwitz G, Oberhoff C, et al. Phase I/II study of capecitabine and vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 64-9.
- 103 Seidman AD, Fournier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER 2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2587-95.
- 104 Marty M, Cogne 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: 4265-74.

- 105 Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1800-8.
- 106 Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722-30.
- 107 Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. Trastuzumab-based combination therapy for breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 81-96.
- 108 O`Shaughnessy J. Gemcitabine and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 22-6.
- 109 Burris H, Yardley D, Jones S, et al. Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1621-29.
- 110 Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al. Results of two open-labeled, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2 positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759-69.

