

**P**

Programas

**C**

Clave

**A**

Atención

**I**

Interdisciplinar

# Guía de Recomendaciones Clínicas

# Cáncer de Mama



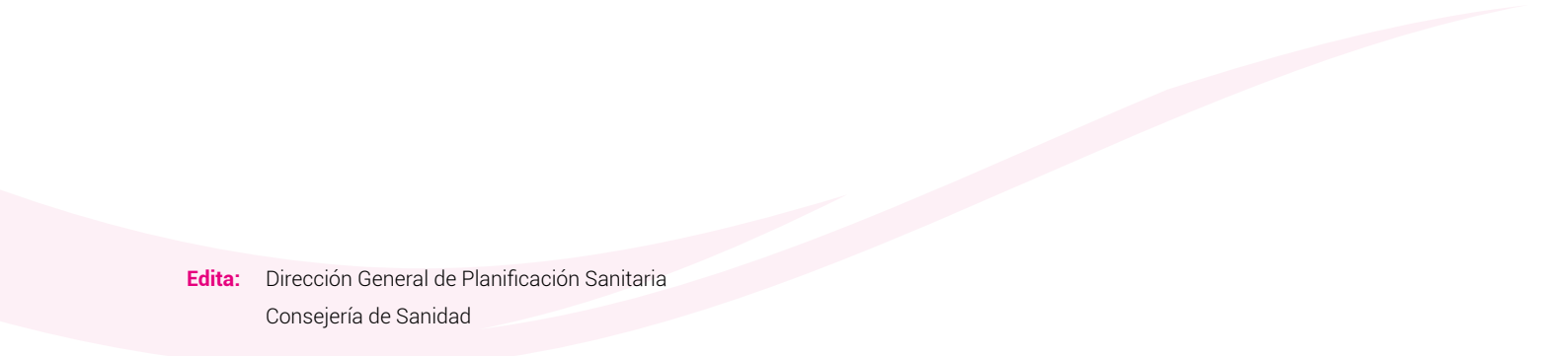
Gobierno del Principado de Asturias

Consejería de Sanidad



**Guía de Recomendaciones Clínicas**

# **Cáncer de Mama**



**Edita:** Dirección General de Planificación Sanitaria  
Consejería de Sanidad

**Versión marzo 2019**

**Disponible en:** <http://www.astursalud.es>

**Depósito legal:** AS 00636-2019

# ÍNDICE

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

### PRIMERA PARTE

<b>PRIMERA PARTE</b>	<b>9</b>
<b>PROCESO DE DESARROLLO DE RECOMENDACIONES CLÍNICAS</b>	<b>9</b>
<b>A. Presentación</b>	<b>9</b>
<b>B. Objetivos de las recomendaciones clínicas</b>	<b>10</b>
<b>C. Aspectos clínicos cubiertos</b>	<b>10</b>
<b>D. Población a la que se dirigen las recomendaciones</b>	<b>11</b>
<b>E. Grupo de profesionales que han desarrollado el PCAI</b>	<b>11</b>
<b>F. Profesionales a los que va destinado</b>	<b>14</b>
<b>G. Metodología de elaboración de la guía</b>	<b>14</b>
1. Identificación de profesionales y elaboración de la guía de trabajos	14
2. Selección de guías de práctica clínica	14
3. Definición y asignación de apartados para cada integrante	14
4. Elaboración de las recomendaciones	14
5. Evaluación y consenso de las recomendaciones	15
6. Evaluación y consenso de la factibilidad de implantación	15
7. Identificación y selección de las recomendaciones clave	15
8. Propuesta de estructura y formato de las recomendaciones clínicas	15
9. Conflicto de intereses	15
10. Tabla de clasificación de los niveles de evidencia y grado de recomendación	16
<b>H. Procedimiento de actualización</b>	<b>17</b>

# SEGUNDA PARTE

## SEGUNDA PARTE

19

### RECOMENDACIONES CLÍNICAS

19

#### A. Introducción a las recomendaciones clínicas

19

#### B. Recomendaciones clave

20

#### C. Recomendaciones generales

21

1. Cáncer de mama	21
1.1. Epidemiología	21
1.2. Factores de riesgo	21
1.3. Atención centrada en la mujer	23
2. Detección precoz	24
2.1. Generalidades	24
2.2. Programa de detección precoz de cáncer de mama en Asturias	25
2.3. Papel de la atención primaria	25
3. Diagnóstico clínico y estadificación de la enfermedad	27
3.1. Historia clínica	27
3.2. Estudio del nódulo palpable	28
4. Diagnóstico en radiología	29
4.1. Mamografía	29
4.2. Ecografía de mama	30
4.3. Resonancia magnética	31
4.4. Galactografía	31
4.5. Intervencionismo en el diagnóstico del cáncer de mama	31
4.6. Clasificación	33
5. Diagnóstico anatomopatológico	36
5.1. Especímenes para estudio histopatológico	36
5.2. Procesado macroscópico e interpretación de resultados	41
5.3. Valoración microscópica de la respuesta al tratamiento neoadyuvante	43
5.4. Valoración de estudio inmunohistoquímico y molecular	46
6. Diagnóstico en medicina nuclear	47
6.1. Ganglio centinela	47
6.2. PET	50
6.3. Gammagrafía	52

7.	Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama	53
7.1.	Cirugía de la glándula mamaria	53
7.2.	Cirugía de la axila	56
7.3.	Cirugía reconstructiva	57
7.4.	Cirugía oncoplástica mamaria	62
7.5.	Mastectomía conservadora del complejo areola pezón	64
7.6.	Profilaxis antibiótica en la cirugía del cáncer de mama	65
7.7.	Profilaxis antitrombótica en la cirugía del cáncer de mama	66
8.	Cirugía mayor ambulatoria y técnicas anestésicas	67
8.1.	Cirugía mayor ambulatoria	67
8.2.	Cirugía de corta estancia	67
8.3.	Manejo anestésico para la cirugía del cáncer de mama	68
9.	Tratamiento radioterápico del cáncer de mama	73
9.1.	Radioterapia complementaria	73
9.2.	Radioterapia radical	78
10.	Tratamiento médico adyuvante	79
10.1.	Información anatomopatológica y biológica necesaria para iniciar un tratamiento adyuvante	79
10.2.	Subgrupos de riesgo muy bajo que pueden no requerir tratamiento médico adyuvante	81
10.3.	Recomendaciones de tratamiento sistémico adyuvante	81
10.4.	Quimioterapia	82
10.5.	Tratamiento hormonal adyuvante	85
11.	Tratamiento sistémico neoadyuvante	88
11.1.	Generalidades	88
11.2.	Modalidades de tratamiento sistémico neoadyuvante	89
11.3.	Valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante	90
11.4.	Tratamiento tras neoadyuvancia	91
12.	Integración y secuencia del tratamiento locoregional y sistémico	92
12.1.	Integración del tratamiento adyuvante postmastectomía	92
12.2.	Integración del tratamiento adyuvante tras cirugía conservadora	93
12.3.	Integración de las distintas terapias tras tratamiento sistémico neoadyuvante	93
13.	Seguimiento	94
14.	Secuelas y tratamiento tras un cáncer de mama	96
14.1.	Secuelas postradioterapia	96
14.2.	Secuelas por tratamiento oncológico	98
14.3.	Aporte de la rehabilitación a la unidad de mama	99

15. Tratamiento psicológico de pacientes con cáncer de mama	105
15.1. El equipo asistencial y el apoyo psicosocial a las pacientes	105
15.2. Derivación a atención especializada psicológica	106
15.3. Tipos de intervenciones psicológicas	106
16. Tratamiento de las recurrencias y de la enfermedad metastásica	108
17. Situaciones especiales	110
17.1. Cáncer de mama en el varón	110
17.2. Cáncer oculto de la mama	113
17.3. Segunda neoplasia en la misma mama	114
17.4. Carcinoma <i>in situ</i> de mama	114
17.5. Carcinoma de mama bilateral	118
17.6. Otros tumores	120
17.7. Cáncer de mama durante el embarazo	122
17.8. Cáncer de mama y métodos de preservación de la fertilidad	124
18. Predisposición hereditaria y consejo genético	125
18.1. Criterios de derivación a la unidad de cáncer familiar	125
18.2. Opciones y recomendaciones para mujeres portadoras de mutaciones patogénicas en los genes BRCA1 o BRCA2	126



## **ANEXOS**

---

**128**

1. Anexo I. Clasificación TNM 128
2. Anexo II. "Estadificación clínica pronóstica TNM del cáncer de mama AJCC UICC 2017". 8ª edición 132
3. Anexo III. Algoritmos en radiología 137
4. Anexo IV. Informes histopatológicos 141
5. Anexo V. Estudio inmunohistoquímico 147
6. Anexo VI. Ejemplo de vía clínica para procedimientos quirúrgicos de mama en régimen de CMA 149
7. Anexo VII. Recomendaciones y cuidados durante la radioterapia 150
8. Anexo VIII. Linfedema 152
9. Anexo IX. Algoritmo de manejo del linfedema 155
10. Anexo X. Escala de ansiedad y depresión hospitalaria 156

## **ABREVIATURAS**

---

**159**

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

**161**





# PRIMERA PARTE

## Proceso de desarrollo de recomendaciones clínicas

### A. PRESENTACIÓN

Los Programas Claves de Atención Interdisciplinar (PCAI) se basan en la **atención integral** a las personas con un determinado problema de salud (en este caso el Cáncer de mama). Están elaborados con el máximo **rigor científico** por profesionales de las **diversas disciplinas** relacionadas con el tema. Tienen por objeto mejorar los resultados de salud medidos en su calidad científico-técnica y en la satisfacción del/la paciente, mediante la elección de las acciones más coste / efectivas y en la coordinación de actividades.

Los **PCAI**s integran la atención de los/as pacientes con determinados problemas o condiciones de salud, que han sido consideradas prioritarias por profesionales y pacientes en función de la prevalencia y las repercusiones en salud en la Comunidad Autónoma.

Los **objetivos** de los Programas Clave de Atención Interdisciplinar (PCAI) son:

- ▶ Promover una atención más **accesible, centrada en el/la paciente, segura**, clínicamente **efectiva** y con una **utilización de recursos** adecuada.
- ▶ Reducir la **variabilidad inaceptable** en la calidad asistencial.
- ▶ Centrar la atención en los/las pacientes con **necesidades de salud homogéneas**.
- ▶ Facilitar el mejor uso del **conocimiento y habilidades** de los profesionales.
- ▶ Coordinar a los profesionales de **todas las disciplinas** involucradas en los distintos niveles de atención.
- ▶ Posibilitar la aplicación de nuevas herramientas de **gestión**.
- ▶ **Promover la participación de los profesionales** en el diseño e implantación del PCAI.
- ▶ Incorporar la **evidencia científica** en la que se fundamentan las recomendaciones clínicas.
- ▶ Diseñar los **indicadores clave** del PCAI para facilitar la implantación de los objetivos y su monitorización.
- ▶ **Satisfacer las necesidades y expectativas** de los usuarios.



## B. OBJETIVOS DE LAS RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Estas recomendaciones clínicas, constituyen un elemento del programa del PCAI Cáncer de Mama cuyo objetivo como estrategia de calidad, es abordar el cáncer de mama a través de una atención homogénea y transversal de las necesidades de las personas con este problema de salud, mejorando los resultados en términos de calidad y seguridad asistencial y de satisfacción para el/la paciente.

Esta línea de actuación engloba las siguientes iniciativas:

1. Actualización de las evidencias científicas en el proceso de cribado de cáncer de mama.
2. Actualización, siguiendo la evidencia científica disponible, de los aspectos relacionados con el diagnóstico precoz, la confirmación diagnóstica y el tratamiento en el proceso de atención al cáncer de mama.
3. Aumentar y mejorar la comunicación con la mujer a lo largo de todo el proceso, garantizando una mayor información sobre su proceso de cribado, diagnóstico y/o tratamiento y una mayor participación en la toma de decisiones.

## C. ASPECTOS CLÍNICOS CUBIERTOS

Esta guía de recomendaciones clínicas incluye los siguientes procesos clínicos:

- ▶ Detección precoz del cáncer de mama.
- ▶ Diagnóstico radiológico: clasificación de las lesiones radiológicas y actuaciones según tipo de lesión mamaria.
- ▶ Diagnóstico anatomopatológico: punción biopsia con aguja fina, biopsia con aguja gruesa y biopsia escisional / tumorectomía; protocolo macroscópico de las piezas quirúrgicas de mastectomía; especímenes de la disección axilar; manejo del ganglio centinela.
- ▶ Diagnóstico y estadificación de la enfermedad.
- ▶ Tratamiento quirúrgico conservador y radical de la mama. Cirugía de la axila. Ambulatorización en el cáncer de mama.
- ▶ Tratamiento radioterápico en cáncer de mama.
- ▶ Criterios de actuación en el tratamiento sistémico primario neoadyuvante y adyuvante.
- ▶ Integración y secuencia del tratamiento locorregional y sistémico.
- ▶ Tratamiento de las recurrencias y de las metástasis.
- ▶ Seguimiento y apoyo social.
- ▶ Calidad de vida y secuelas de tratamiento.
- ▶ Consejo genético.
- ▶ Otras situaciones: enfermedad de Paget, cáncer de mama en el hombre, cáncer oculto de mama, segunda neoplasia en la misma mama, carcinoma *in situ*, carcinoma bilateral, cáncer de mama y embarazo y otros tumores.

## D. POBLACIÓN A LA QUE SE DIRIGEN LAS RECOMENDACIONES

Esta guía está dirigida a la atención de:

- ▶ Mujeres de 50 a 69 años que cumplen criterios de inclusión en el programa de detección precoz del cáncer de mama.
- ▶ Mujeres que presentan síntomas de sospecha de cáncer de mama.
- ▶ Mujeres con riesgo familiar de cáncer de mama.
- ▶ Mujeres diagnosticadas y/o tratadas de cáncer de mama.
- ▶ Hombres con riesgo familiar, diagnosticados y tratados.

## E. GRUPO DE PROFESIONALES QUE HAN DESARROLLADO EL PCAI

### Grupo de Radiología

- ▶ **Carlos Baldó Sierra.** Programa de cribado de cáncer de mama (Área VIII)
- ▶ **María Teresa Baelo Bodelón.** Hospital Monte Naranco (Área IV)
- ▶ **Covadonga del Blanco Martínez.** Hospital de Jove (Área V)
- ▶ **Verónica Bulnes Vázquez.** HUCA (Área IV)
- ▶ **M<sup>a</sup> Inmaculada Caramés García.** HUCA (Área IV). Coordinadora del grupo de radiología
- ▶ **Ana Carolina Díaz García.** HUCA (Área IV)
- ▶ **Covadonga del Camino Fernández-Miranda.** HUCA (Área IV)
- ▶ **Ramón Delgado Sevillano.** Hospital Universitario San Agustín (Área III)
- ▶ **M<sup>a</sup> Concepción Díaz Díaz.** Programa de Cribado de cáncer de mama (Área V)
- ▶ **M<sup>a</sup> Paz García Pravia.** Hospital de Jove (Área V)
- ▶ **Elba González Díaz.** Hospital de Jario (Área I)
- ▶ **Cristina González Huerta.** Hospital Álvarez Buylla (Área VII)
- ▶ **Francisco Javier Herrera Pérez.** Hospital Carmen y Severo Ochoa (Área II)
- ▶ **Astrid López Secades.** Hospital Universitario de Cabueñes (Área V)
- ▶ **Susana Medrano Martínez.** Hospital Valle del Nalón (Área VIII)
- ▶ **Marta Ornia Rodríguez.** Hospital Universitario de Cabueñes (Área V)
- ▶ **Montserrat Sallés García.** Hospital Monte Naranco (Área IV)
- ▶ **Susana Serrano González-Gallarza.** Hospital Universitario San Agustín (Área III)
- ▶ **M<sup>a</sup> Teresa Suarez Muñiz.** Hospital del Oriente (Área VI)
- ▶ **Beatriz Vidal Marín.** Hospital Monte Naranco (Área IV)

## Grupo de Anatomía patológica

- ▶ **José Alonso de la Campa.** *Hospital Universitario San Agustín (Área III). Coordinador del grupo de anatomía patológica*
- ▶ **Carmen García Pravia.** *HUCA (Área IV)*
- ▶ **Primitiva Menéndez Rodríguez.** *HUCA (Área IV)*
- ▶ **Ana Isabel Encinas Muñiz.** *HUCA (Área IV)*

## Grupo de Medicina Nuclear

- ▶ **Ana Álvarez Blanco.** *HUCA (Área IV). Coordinadora del grupo de medicina nuclear*
- ▶ **Belén Fernández Llana.** *HUCA (Área IV)*

## Grupo de Cirugía, Cirugía plástica y reparadora y Anestesiología

- ▶ **María Álvarez Blanco.** *HUCA (Área IV)*
- ▶ **Begoña Alonso Martínez.** *HUCA (Área IV)*
- ▶ **Victoria Álvarez López.** *Hospital Carmen y Severo Ochoa (Área II)*
- ▶ **Ana Llana Folgueras.** *HUCA (Área IV) Coordinadora del grupo de trabajo de cirugía. Coordinadora del PCAI*
- ▶ **Desirée Díaz González.** *Hospital Universitario de Cabueñes (Área V)*
- ▶ **José Antonio Díaz Blanco.** *Hospital de Jarrio (Área I)*
- ▶ **Fernando Fernández Rodríguez.** *Hospital Valle del Nalón (Área VIII)*
- ▶ **José Manuel Llera Fueyo.** *Hospital del Oriente (Área VI)*
- ▶ **Concepción Ildelfonso Cienfuegos.** *Hospital Universitario San Agustín (Área III)*
- ▶ **Clara Martín Muñiz.** *HUCA (Área IV)*
- ▶ **Alberto Sopena Zubiri.** *HUCA (Área IV)*
- ▶ **Consuelo Menéndez Dizy.** *Hospital Valle del Nalón (Área VIII)*
- ▶ **Sebastián Fernández Arias.** *Hospital Álvarez Buylla (Área VII)*
- ▶ **Juan Carlos Rodríguez Díaz.** *Hospital de Jove (Área V)*

## Grupo de Medicina Física y Rehabilitación

- ▶ **Rosa Atienza Delgado.** *HUCA (Área IV)*
- ▶ **Ana María Ruiz.** *Hospital Universitario de Cabueñes (Área V). Coordinadora grupo de trabajo de medicina física y rehabilitación*

### Grupo de Psicología clínica

- ▶ **M<sup>a</sup> Eugenia Díez Fernández.** HUCA (Área IV). Coordinadora grupo de trabajo de psicología clínica
- ▶ **Faustina Ibáñez Pascual.** Hospital Universitario de Cabueñes (Área V)
- ▶ **Javier Llamazares Granda.** HUCA (Área IV)
- ▶ **Celina Padierna Sánchez.** Hospital Álvarez Buylla (Área VII)

### Grupo de Oncología Radioterápica

- ▶ **M<sup>a</sup> Jesús Caminero Cueva.** HUCA (Área IV)
- ▶ **Paz Pérez Payo.** HUCA (Área IV). Coordinadora del grupo de trabajo de oncología radioterápica
- ▶ **Germán Juan Rijo.** HUCA (Área IV)

### Grupo de Oncología Médica

- ▶ **Pilar Blay Albors.** Unidad de Cáncer Familiar. HUCA (Área IV)
- ▶ **Yolanda Fernández Pérez.** HUCA (Área IV)
- ▶ **Paula García Teijido.** Hospital Universitario San Agustín (Área III). Coordinadora del grupo de trabajo de oncología médica
- ▶ **Laura Fáez García.** Hospital Universitario San Agustín (Área III)
- ▶ **María Luque Cabal.** HUCA (Área IV)
- ▶ **Ignacio Peláez Fernández.** Hospital Universitario de Cabueñes (Área V)

### Atención primaria

- ▶ **Erika Izquierdo García.** Atención primaria Área Sanitaria IV
- ▶ **Natalia Izquierdo García.** Atención primaria Área Sanitaria IV

### Servicios centrales del SESPA

- ▶ **Matías Prieto.** Servicio de Calidad y Gestión Clínica. Servicios centrales del SESPA

### Consejería de Sanidad

- ▶ **María Jesús González Mateos.** DG Planificación Sanitaria. Consejería de Sanidad
- ▶ **Bernabé Fernández González.** DG Planificación Sanitaria. Consejería de Sanidad
- ▶ **María Mercedes Corrales Canel.** DG Planificación Sanitaria. Consejería de Sanidad

## **F. PROFESIONALES A LOS QUE VA DESTINADO**

Esta guía está dirigida a los y las profesionales del Principado de Asturias que intervienen en la atención de los/las pacientes con cáncer de mama en los distintos niveles de atención: diagnóstico precoz, confirmación diagnóstica, tratamiento, rehabilitación, inserción social y seguimiento de pacientes.

## **G. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA**

### **1. IDENTIFICACIÓN DE PROFESIONALES Y ELABORACIÓN DE LA GUÍA DE TRABAJOS**

En esta fase se identificaron los profesionales del PCAI, se elaboró una guía de trabajo para el proceso de selección de recomendaciones clínicas y se constituyó el grupo profesional.

### **2. SELECCIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

Se decidió emplear preferentemente guías de práctica clínica cuya calidad ya hubiera sido evaluada. Para la búsqueda de guías se emplearon los motores TRIP Database, National Guideline Clearinghouse y GuíaSalud. Los términos de búsqueda fueron "breast neoplasm", "breast cancer", "cáncer de mama".

De las guías encontradas, el grupo redactor seleccionó las que mejor se adaptaban a nuestras necesidades atendiendo a criterios de relevancia, adecuación y utilidad y son las que figuran en la bibliografía al final de esta guía. Además, en cada caso se incluyeron las guías de las sociedades científicas recomendadas por los miembros del grupo redactor. Cuando alguna pregunta no tenía respuesta en las guías seleccionadas se realizaron búsquedas específicas utilizando fuentes primarias Clin.eguide y UpToDate.

### **3. DEFINICIÓN Y ASIGNACIÓN DE APARTADOS PARA CADA INTEGRANTE**

Cada grupo definió el alcance de la guía (niveles de atención y procesos clínicos a incluir) así como el contenido y orden de los apartados o ítems de la guía.

Asimismo, de acuerdo a las áreas de trabajo, experiencia y/o especialidades de los profesionales, se asignaron a cada integrante los apartados a desarrollar.

### **4. ELABORACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES**

Cada miembro del grupo, de acuerdo al área temática que le fue asignada, seleccionó y redactó un conjunto de recomendaciones con los grados de evidencia y niveles de recomendación correspondientes.

Acabado el trabajo individual, se procedió a la compilación de las recomendaciones para constituir un único instrumento de trabajo.



## 5. EVALUACIÓN Y CONSENSO DE LAS RECOMENDACIONES

Se realizan comentarios, discusión y acuerdo sobre la redacción y pertinencia de las recomendaciones.

## 6. EVALUACIÓN Y CONSENSO DE LA FACTIBILIDAD DE IMPLANTACIÓN

Se realizó una evaluación de la factibilidad de implantación de las recomendaciones clínicas. Se determinaron, mediante una parrilla de priorización, las dificultades organizativas que implicaría la implantación de las recomendaciones.

## 7. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LAS RECOMENACIONES CLAVE

Los integrantes del grupo identificaron un conjunto de "Recomendaciones clave", que se refieren al conjunto de recomendaciones de especial prioridad de implantación en el Principado de Asturias.

## 8. PROPUESTA DE ESTRUCTURA Y FORMATO DE LAS RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Se propone una estructura y un formato para el conjunto de los PCAI con la finalidad de homogeneizar su presentación y facilitar su comprensión.

## 9. CONFLICTO DE INTERESES

Un conflicto de intereses se produce en aquellas circunstancias en que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los/las pacientes o la validez de la investigación, puede estar influenciado en exceso por otro interés secundario, sea éste un beneficio financiero, de prestigio y promoción personal o profesional.

En las relaciones de los profesionales con la industria de la salud (farmacéutica, tecnología sanitaria...) se pueden considerar varios tipos de interacciones financieras:

- ▶ Apoyo y financiación de una investigación.
- ▶ Empleo como consultor para una compañía farmacéutica.
- ▶ Accionista o intereses económicos en una compañía farmacéutica.

Los conflictos de intereses pueden ser personales o no personales.

## 10. TABLA DE CLASIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Se han utilizado las siguientes clasificaciones:

1. Clasificación de los US Preventive Services Task Force.<sup>1</sup>
2. Clasificación de Jovell et al.<sup>2</sup>
3. Clasificación utilizada en las Guías de Cáncer del National Institute for Clinical Excellence (NICE).

Los grados de recomendación están extraídos de esta última clasificación siguiendo la siguiente correspondencia:<sup>3,4</sup>

**Tabla 1:** Nivel de evidencia y grado de recomendación.

NE	GR	Evidencia		
		Diagnóstico	Tratamiento	
I	A	Revisión sistemática de estudios de al menos nivel II		
II		ECA ciegos y con muestra de tamaño apropiado	ECA	
III	B	Revisión sistemática de estudios de evidencia menos de II		
IV			Estudios cuasiexperimentales	
V		Estudios con alguno de los siguientes criterios: - Muestra pequeña - Ensayos no homogéneos - Ensayos no ciegos - Casos y controles	Estudios observacionales: Cohortes Casos y controles	
VI			Estudios observacionales sin grupo control	
VII	C	Opinión de expertos, consenso y estudio de casos		

## H. PROCEDIMIENTO DE ACTUALIZACIÓN

- ▶ La revisión de esta guía se realizará cada 3 años, excepto si la aparición de conocimiento científico relevante obligue a realizarla previamente a esa fecha, fundamentalmente en aquellos aspectos o preguntas concretas en que las recomendaciones se modifiquen sustancialmente.
- ▶ Un grupo multidisciplinar revisará la guía, la comparará con la evidencia disponible, propondrá cambios y consensuará nuevas recomendaciones.
- ▶ Dependiendo del número de modificaciones, el grupo discutirá la necesidad de la publicación de un nuevo documento o de una adenda.
- ▶ Las nuevas recomendaciones serán publicadas y sometidas a un período de revisión para que todos los profesionales implicados en la atención de pacientes con cáncer de mama puedan aportar comentarios y sugerencias. Transcurrido este tiempo se puede dar por actualizada la guía hasta el período establecido por el grupo o por defecto en tres años más.
- ▶ La fase final de la nueva elaboración de una revisión de la guía clínica y del proceso organizativo será una estrategia de implantación en todos los dispositivos asistenciales de atención primaria y especializada pertinentes.



# SEGUNDA PARTE

## Recomendaciones clínicas

### A. INTRODUCCIÓN A LAS RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Este documento contiene una recopilación bibliográfica de recomendaciones clínicas realizadas por un grupo multidisciplinar de profesionales sanitarios que han participado en la elaboración de la guía para el diagnóstico y tratamiento del Cáncer de mama en el Principado de Asturias. Han sido sometidas a un proceso de evaluación, consenso y adaptación a las características propias de nuestra comunidad autónoma.

En el apartado de metodología se describen con detalle los criterios utilizados para la selección y adopción de la evidencia.

Las recomendaciones clínicas están ordenadas en dos apartados:

- a. **Recomendaciones clave:** conjunto de recomendaciones, de especial prioridad y relevancia.
- b. **Recomendaciones generales:** descripción de las recomendaciones seleccionadas por los integrantes del grupo.
- c. **Algoritmos:** aspectos clínicos más importantes que incorporan criterios de decisión, que tienen múltiples alternativas, o que mediante una representación gráfica pueden facilitar la utilización de las recomendaciones.

## B. RECOMENDACIONES CLAVE

Se identificaron para cada apartado un conjunto de "Recomendaciones clave" de especial prioridad de implantación en el Principado de Asturias.

### RECOMENDACIONES CLAVE

Se recomienda el cribado mediante mamografía bienal en las mujeres entre 50 -69 años.

La toma de decisiones a lo largo del proceso diagnóstico y terapéutico ha de ser consensuada con la mujer y, a ser posible, en el contexto de un equipo multidisciplinar.

El tiempo desde la sospecha diagnóstica de cáncer de mama hasta confirmación no deber ser superior a 15 días.

La demora para tratamiento del cáncer de mama desde el diagnóstico no debe ser superior a 30 días.

Los datos histopatológicos obligados para la toma de decisiones son: el tamaño del tumor, el grado de diferenciación, la afectación ganglionar, la invasión vascular, el estado de los receptores hormonales, el tipo histológico, la presencia de sobreexpresión HER2 y el porcentaje de proliferación valorado mediante Ki67.

La cirugía conservadora seguida de radioterapia está indicada en el tratamiento loco-regional de los tumores en estadio I y II, en ausencia de factores que lo contraindiquen.

Se debe indicar radioterapia complementaria tras la cirugía en las siguientes situaciones: cirugía conservadora, tumores mayores de 5 cm, afectación ganglionar de la axila o cirugía axilar insuficiente.

Se debe recomendar hormonoterapia en todas las mujeres con presencia de receptores hormonales en el tumor, si no existe contraindicación.

Se debe valorar individualmente la conveniencia de recibir tratamiento complementario sistémico para toda mujer intervenida de cáncer de mama invasivo.

Toda mujer identificada como de alto riesgo de cáncer de mama hereditario deberá recibir consejo genético y se recomienda seguimiento específico. La evaluación del riesgo familiar será realizada en atención hospitalaria.

En el seguimiento de las mujeres tras el tratamiento inicial se recomienda la realización de anamnesis, examen físico y una mamografía anual. No se recomienda la determinación de marcadores tumorales o de otras exploraciones de forma rutinaria y en ausencia de otros datos clínicos.

## C. RECOMENDACIONES GENERALES

### 1. CÁNCER DE MAMA

#### 1.1. Epidemiología

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres. Es la neoplasia maligna más común diagnosticada a nivel mundial en mujeres.<sup>5,6</sup>

El riesgo de presentar un cáncer de mama antes de los 75 años, es del 8% en las mujeres europeas<sup>7</sup>. Se estima que en 2012, a nivel mundial, los diagnósticos de cáncer de mama representaron un 25% de todos los cánceres en las mujeres.

En España se estima una tasa ajustada a la población estándar mundial de 63 por 100.000 [IC 95% (54,5-72,4)] y a la población estándar europea de 85 por 100.000 mujeres [IC 95% (73,8-97,6)] de cánceres de mama diagnosticados en mujeres en el año 2014. Sitúa a España en una situación intermedia a nivel europeo.<sup>8</sup>

La prevalencia del cáncer de mama es elevada debido a su elevada incidencia y supervivencia. Se estima que en diciembre de 2012 la prevalencia de casos diagnosticados en los últimos 5 años en España era de 516,2 por cada 100.000 mujeres.<sup>9</sup>

La supervivencia relativa a 5 años estandarizada por edad era de un 70% para las pacientes diagnosticadas a finales de los años 80, en las pacientes de cáncer de mama del periodo 1995-1999 fue de 80,3% [IC 95% (79,8-80,9)] y en las del periodo 2000-2007 de 82,8% [IC 95% (81,9-83,6)].<sup>10</sup> La supervivencia relativa a los 5 años estandarizada por edad aumentó para el cáncer de mama en 2,4% (diferencia absoluta en puntos porcentuales,  $p < 0,05$ ). Es muy difícil conocer qué parte del incremento de la supervivencia es debida a cada uno de los posibles factores (mejoras diagnósticas, estadio en el momento del diagnóstico, variaciones de la accesibilidad al sistema sanitario, mejoras terapéuticas, cribado oportunista, cribado sistemático poblacional...).<sup>11,12</sup>

La mortalidad en España y en Asturias creció durante la década de los 80 para estabilizarse en los primeros años de los 90 y empezar a disminuir desde entonces.

Globalmente los tumores fueron la segunda causa de muerte (28% de los fallecimientos y una tasa específica de mortalidad de 352,8 por 100.000) en Asturias en 2016 por detrás de las enfermedades cardiovasculares (32% de los fallecimientos y una tasa de mortalidad específica de 411,1 por 100.000). Los tumores son la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres. En 2016, la tasa específica de mortalidad por cáncer de mama es de 31,2 por 100.000 en mujeres (el segundo cáncer en frecuencia) y de 0,2 por 100.000 en varones.<sup>13</sup>

#### 1.2. Factores de riesgo

Son muchos factores de riesgo asociados con cáncer de mama. Dentro de ellos los más relevantes son:

- ▶ Sexo: el cáncer de mama es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Tienen más probabilidades de desarrollar cáncer de mama, las mujeres de raza blanca que las de raza negra, aunque éstas tienen mayor probabilidad de morir por cáncer de mama.<sup>14</sup>
- ▶ Edad: el riesgo aumenta con la edad. La máxima incidencia en los países desarrollados, es entre los 50 y los 70.<sup>15</sup>
- ▶ Enfermedad benigna de mama: las lesiones proliferativas sin atipia aumenta el riesgo entre 3-4 veces. Las lesiones proliferativas con atipia (hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica, tumor phyllodes) aumentan el riesgo entre 4-5 veces, pudiéndose incrementar hasta 7 veces con la asociación de antecedentes familiares.

- ▶ Cáncer de mama previo: infiltrante o ductal *in situ* tienen un riesgo aumentado de 3-4 veces de desarrollar un nuevo cáncer de mama en la misma o en la contralateral.
- ▶ Factores genéticos: 5-10% de los cánceres de mama son hereditarios. Las dos mutaciones más importantes que aumentan el riesgo de cáncer de mama son el BRCA1 o BRCA2.<sup>16</sup> Otras mutaciones en las que aumenta el riesgo de cáncer de mama son menos frecuentes: ATM (enfermedad ataxia - telangiectasia), TP53 (Síndrome de Li - Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers).<sup>17</sup>
- ▶ Historia familiar: el riesgo de cáncer de mama es mayor en mujeres con familiares afectos, sin embargo, más del 85% de las mujeres que desarrollan un cáncer de mama no tienen antecedentes familiares. Los criterios de familias de riesgo se detallan en el capítulo de predisposición hereditaria.
- ▶ Exposición a radiaciones ionizantes.<sup>16,18,19</sup> La glándula mamaria es un órgano radiosensible, su exposición a radiaciones ionizantes durante la infancia o la edad adulta joven (radioterapia torácica por linfoma de Hodgkin, accidentes nucleares, pruebas radiológicas...) se asocia con un incremento del riesgo de cáncer de mama.

El aumento del riesgo de cáncer de mama se asocia a una irradiación de la glándula antes de los 14 años y se mantiene hasta los cuarenta años. A partir de esta edad la glándula es menos radiosensible y ya no se aprecia un exceso de tumores mamarios por exposición a las radiaciones ionizantes.

- ▶ Densidad mamaria: mujeres en las que la mamografía muestra muchas áreas densas de tejido mamario tienen riesgo mayor de cáncer de mama comparadas con aquellas en las que en la mamografía se ve principalmente tejido adiposo.<sup>16</sup>

Otros factores de riesgo son:

- ▶ Estilo de vida y factores dietéticos:
  - Peso: el aumento de peso incrementa el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, probablemente como consecuencia de la producción de estrógenos por el tejido graso.<sup>20</sup>
  - Actividad física: el ejercicio físico regular parece proporcionar una protección moderada contra el cáncer de mama<sup>21</sup> y también mejora la supervivencia en mujeres que sufrieron cáncer de mama, pudiera ser por descenso en la insulina y en la IGF-1.<sup>22</sup>
  - Alcohol: los estudios epidemiológicos muestran de manera consistente un incremento en el riesgo de cáncer de mama con el consumo de alcohol. El IARC considera que la asociación es causal.<sup>23</sup> El incremento por cada bebida (~ 10g de alcohol) varía entre el 7 y el 12%. Hay estudios que sugieren que del 7-12% de todos los cánceres de mama se producen por el alcohol.<sup>24</sup>
  - Tabaco: en los últimos años se ha publicado estudios que muestran una posible relación entre fumar en exceso y durante un periodo muy prolongado, pero no existe una clara evidencia.
  - Consumo de grasas: los estudios de la grasa de la dieta como factor de riesgo han sido inconsistentes y no concluyentes.

Un metanálisis de 47 estudios concluye que la ingesta elevada de grasa total aumenta el riesgo de cáncer en un 13%<sup>25</sup> mientras que un estudio de cohortes más reciente concluye que la ingesta elevada de ácidos grasos insaturados, mono y poliinsaturados produce un pequeño pero significativo incremento del riesgo.<sup>26</sup> El estudio EPIC también encuentra incrementos de riesgo significativo con el consumo de grasas saturadas.<sup>27</sup>



- ▶ Factores reproductivos:
  - Una menarquia temprana se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama.<sup>28</sup>
  - Edad del primer parto: cuanto más joven sea la mujer en su primer parto, menor será el riesgo de cáncer de mama y este se incrementa en primíparas de edad avanzada. El efecto es diferente para diferentes tipos de cáncer.<sup>29</sup>
  - Lactancia materna: tiene un efecto protector ya que reduce un 4% el riesgo por cada 12 meses de lactancia.<sup>29</sup>
  - Edad de la menopausia: el retraso de la edad de la menopausia conlleva un incremento del riesgo de cáncer de mama.<sup>29</sup>
  
- ▶ Factores hormonales:
  - Hormonas endógenas: niveles altos de estrógenos y testosterona multiplican por 2 ó 3 el riesgo de cáncer de mama. Esta relación está menos clara en mujeres premenopáusicas.<sup>30</sup>  
Altos niveles de prolactina se relacionan también con aumento del riesgo de cáncer de mama en tumores con receptores de estrógenos.<sup>31</sup>  
Insulina: el Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS) muestra que la insulina puede incrementar el riesgo en mujeres postmenopáusicas que no toman terapia hormonal sustitutiva (THS).<sup>32</sup> Podría ser la explicación del aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres diabéticas.<sup>33</sup> El IFG-1 (Factor de Crecimiento Insulínico tipo I) se asocia a mayor riesgo de cáncer de mama.<sup>34</sup>
  - Hormonas exógenas: un ensayo clínico realizado en Reino Unido ha encontrado que el riesgo de cáncer de mama aumenta en mujeres de 50 a 79 años que usan durante mucho tiempo THS con combinación de estrógenos y progestágenos.<sup>35</sup> El riesgo no se incrementa cuando solo se usan estrógenos y por un periodo corto.<sup>37</sup>

### 1.3. Atención centrada en la mujer

La atención de la mujer con cáncer de mama ha de realizarse desde una perspectiva integral, abarcando las dimensiones biológica, psicológica y social de la persona. Cualquier intervención que descuide alguno de estos aspectos será, por definición, una intervención en salud incompleta.

La implantación de los contenidos clínicos de cada uno de los capítulos de esta guía y el marco organizativo en el que desarrollarán los mismos (PCAI de cáncer de mama) han de estar centrados en la mujer afectada y en garantizar su satisfacción a lo largo del proceso.

La incertidumbre, el miedo y diferentes niveles de ansiedad son inherentes en las personas afectadas por una enfermedad. Estos elementos tienen un nivel más alto de expresión e intensidad en los procesos oncológicos dado su posible compromiso vital y de disminución de la calidad de vida.

Es por tanto, necesario contemplar la atención centrada en la mujer en cuatro aspectos fundamentales:

- ▶ Minimizar la demora.
- ▶ Proporcionar información adecuada y establecer un plan terapéutico consensuado con la mujer.
- ▶ Mejorar la comunicación a lo largo del proceso de atención.
- ▶ Garantizar apoyo psicosocial.

La consecución de cada uno de esos apartados tendrá repercusiones positivas en la satisfacción de la mujer y en la satisfacción del profesional que la acompaña, diagnostica y trata.

## 2. DETECCIÓN PRECOZ

### 2.1. Generalidades

El diagnóstico precoz persigue únicamente un objetivo: mejorar el pronóstico de la enfermedad mediante la intervención terapéutica. Cuando se realiza en sujetos sin signos o síntomas de enfermedad se llama prevención secundaria porque evita las consecuencias de la enfermedad.

Un **cribado** es una estrategia de salud pública que pretende beneficiar a toda la población con un diagnóstico precoz a personas sanas en riesgo de padecer una determinada enfermedad y que debe cumplir unos criterios para que se recomiende, dentro de los que se incluye, ser aceptado por la población a la que se dirige.<sup>37</sup>

El Consejo de Europa recomienda realizar mamografías de cribado para el cáncer de mama en mujeres de 50 a 69 años, de acuerdo con las directrices europeas de garantía de calidad del cribado mamográfico. Esta recomendación está basada en la existencia de pruebas de la eficacia del cribado del cáncer de mama derivadas de ensayos clínicos aleatorios.<sup>38,39</sup>

Esta recomendación hace hincapié en que, junto a los efectos beneficiosos con respecto a la reducción de la mortalidad específica por cáncer de mama, el cribado puede tener también efectos secundarios adversos para la población sometida a las pruebas, por estas razones afirma que las pruebas de cribado recomendadas sólo pueden ofrecerse si están enmarcadas en programas: <sup>40,41</sup>

- ▶ Con carácter poblacional.
- ▶ Que cuenten con criterios de calidad a todos los niveles asistenciales, de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.
- ▶ Que informen adecuadamente de los beneficios y los riesgos.
- ▶ Que dispongan de recursos adecuados para el cribado.

De acuerdo a los **criterios de las European Guidelines**,<sup>42</sup> se consideran requisitos para la eficacia de un programa de detección precoz en cáncer de mama los siguientes:

- ▶ La participación en el cribado debe alcanzar el 70% de las mujeres invitadas.
- ▶ La participación de las mujeres que ya han acudido debe alcanzar el 95%.
- ▶ La proporción de mujeres participantes que deben seguir estudios después de la mamografía no deben alcanzar el 7% cuando participan por primera vez y el 5% cuando ya han participado anteriormente.
- ▶ La proporción de mujeres participantes que precisen realizar pruebas con un intervalo menor a los dos años no debe alcanzar el 1%.
- ▶ La detección de carcinomas *in situ* es un indicador de la calidad de la mamografía y debe superar el 10% de los cánceres diagnosticados mediante el cribado.
- ▶ La proporción de cánceres diagnosticados en estadio II y más avanzados no debe de superar el 25% de todos los casos diagnosticados en mujeres que ya han realizado pruebas en años anteriores.

## 2.2. Programa de detección precoz de cáncer de mama en Asturias

Las mujeres residentes en Asturias con edades comprendidas entre 50 y 69 años son invitadas cada dos años a realizar una mamografía en la unidad de detección precoz de cáncer de mama de su área sanitaria.

Con el fin de garantizar la calidad de la actividad se establecen unas normas técnicas, basadas en el conocimiento disponible y en el consenso profesional:<sup>43</sup>

1. La población diana del programa<sup>44</sup> es el conjunto de mujeres entre 50 y 69 años de edad, residentes en la Comunidad Autónoma.
2. Las fuentes de información demográfica para crear la base de datos que permita el desarrollo del programa son el padrón municipal de habitantes y el registro SIPRES.
3. La citación se realiza vía postal, con cita asignada.
4. La frecuencia de la prueba de cribado es de 24 meses.
5. La prueba de cribado es la mamografía bilateral, con dos proyecciones craneocaudal (CC) y oblicua media lateral (OML).
6. Se recomienda que las mamografías sean interpretadas por dos radiólogos/as independientes.
7. En el plazo máximo de 15 días después de la mamografía de cribado se debe emitir una carta individualizada con información del resultado y recomendaciones a seguir.
8. Para clasificar los resultados del cribado desde el punto de vista radiológico se utiliza la clasificación BI-RADS.
9. Cuando de la lectura de un estudio mamográfico resulta una clasificación BI-RADS distinta de 1 ó 2, deben continuarse los estudios, que se clasifican como de evaluación.
10. La conducta precoz consiste en:
  - ▶ Revisión a los 6 meses, con utilización de las pruebas complementarias necesarias para el caso de forma individualizada.
  - ▶ Revisión a los 12 meses, con mamografía bilateral en OML y CC y las pruebas complementarias que se consideren necesarias.
  - ▶ Revisión a los 24 meses, con mamografía bilateral en OML y CC y las pruebas complementarias que se consideren necesarias.

Para que los resultados de la evaluación permitan mejoras organizativas del programa es precisa la difusión y discusión entre los profesionales implicados en el proceso.

## 2.3. Papel de la atención primaria

### ▶ En la prevención primaria

Información a las mujeres sobre los factores de riesgo del cáncer de mama.

### ▶ En la detección precoz

- Identificación y derivación de personas con riesgo familiar.
- Atención a las personas con síntomas de cáncer de mama, identificándolas y derivándolas a las unidades de mama.
- Programa de detección precoz del cáncer de mama.

Los profesionales de atención primaria son la primera referencia de la ciudadanía para temas de salud y la recomendación de realizar una mamografía preventiva procedente de un profesional sanitario, figura como el determinante más importante y el impulso principal de la mujer para esta conducta. Por ello, estos profesionales juegan un papel fundamental en el programa de detección precoz del cáncer de mama cuyos objetivos incluyen acciones de educación para la salud y de asistencia.

Las actuaciones respecto al programa son:

- **Actuaciones dirigidas a estimular la participación en el programa de las mujeres del grupo diana**

- *Difusión de programa de Prevención de Cáncer de Mama:* los centros de salud deberían disponer de publicidad estática e información escrita, bien visible.

Además, los profesionales, en particular de enfermería, pueden transmitir la información sobre el comienzo y el desarrollo del programa mediante la difusión de los materiales informativos.

- *Educación para la salud:* los Equipos de Atención Primaria (EAP), mediante su influencia social, generan normas de conducta saludable y pueden fomentar actitudes positivas en las mujeres hacia la mamografía preventiva. Las recomendaciones oportunistas y a demanda en las consultas de médicos/as y enfermeros/as pueden facilitar, de este modo, la participación en el programa. Además, el EAP, a través del Consejo de Salud o de su relación con la comunidad, puede programar actividades de difusión del programa.

- *Facilitar la accesibilidad al programa:* en ocasiones, pueden detectarse demoras y errores en la citación de las mujeres pertenecientes a la población diana. Los EAP podrán facilitar el contacto directo con las Unidades de Cribado.

- **Actuaciones dirigidas a las mujeres menores de 50 años y mayores de 69**

Las mujeres que no pertenecen al grupo diana precisan una especial atención, ya que también están expuestas a la publicidad y difusión del programa. Esto hace que perciban el cáncer de mama como un problema potencial para su salud y a la mamografía como una técnica eficaz para ellas mismas por lo que es necesario explicarles con claridad por qué no son susceptibles de participar en el mismo.<sup>43</sup>

*La indicación de mamografía con fines diagnósticos no debe confundirse con el cribado poblacional; por tanto, la solicitud de mamografía diagnóstica no se derivará al programa de cribado, sino al servicio clínico especializado correspondiente.*

- **Seguimiento y atención individualizada de mujeres con necesidades específicas de confirmación diagnóstica o tratamiento**

El/la médico/a de atención primaria es el profesional responsable del seguimiento clínico, el consejo y los cuidados de sus usuarias.

El programa genera, a este respecto, necesidades de:

- Apoyo para minimizar la ansiedad de las mujeres que se encuentran en curso de realización de pruebas complementarias a la mamografía de cribado.
- Seguimiento de las mujeres participantes en el programa con diagnóstico positivo de cáncer de mama o con otros trastornos clínicos.

Para ello, los/as médicos/as de atención primaria deben recibir información puntual de los resultados del cribado correspondiente a sus pacientes.

### 3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El objetivo es detallar los criterios de actuación ante pacientes sintomáticas que acuden a la consulta de patología mamaria para estudio y/o descartar cáncer de mama.

#### 3.1. Historia clínica

La forma de presentación más habitual del cáncer de mama sintomático es una tumoración (75% de casos), la mayoría de las veces detectada por la enferma, seguida por la secreción del pezón (10% de casos).

En la **anamnesis** deben incluirse los siguientes datos:

- ▶ Fecha del primer síntoma.
- ▶ Evolución de las manifestaciones clínicas.
- ▶ Signos y síntomas locales.
- ▶ Historia ginecológica. El riesgo de cáncer de mama está en relación con la menarquia temprana (antes de los 12 años), la menopausia tardía (después de los 55) y la nuliparidad o un menor número de embarazos. En definitiva, un mayor estímulo estrogénico.[28,29,30,45](#)
- ▶ Determinación de factores de riesgo ([ver apartado 1.2 Factores de riesgo](#)).

La **exploración física** se fundamenta en la inspección y palpación de la mama, regiones axilares supraclaviculares, debiendo recoger los siguientes apartados:

- ▶ Inspección: asimetría, retracción de piel o pezón, ulceraciones, eritema, edema, piel de naranja.
- ▶ Palpación:
  - Masa tumoral: tamaño, localización, consistencia, fijación a piel o parrilla costal.
  - Cambios en la piel: edema, aumento de temperatura, nódulos satélites.
  - Pezón: erosión, retracción, secreción.
  - Ganglios axilares y supraclaviculares: número, localización, tamaño y fijación.

La exploración física general irá dirigida a detectar hallazgos que nos puedan hacer pensar en enfermedad diseminada u otra enfermedad asociada.

### 3.2. Estudio del nódulo palpable

El 90% de los nódulos suelen ser lesiones benignas, generalmente fibroadenomas o quistes. La coexistencia de nódulo o masa y adenopatía axilar palpable debe considerarse cáncer como primera posibilidad.

A la vista de la información de la historia clínica y la exploración del nódulo, la mama y las áreas axilares la conducta variará según la edad de la paciente. [Ver algoritmo 1](#) en el Anexo III: "Conducta a seguir ante un nódulo palpable".

Recomendaciones	NE	GR
<p><b>Paciente menor de 35 años o menor de 30 con antecedentes familiares de cáncer de mama / ovario con nódulo palpable:</b> se recomienda iniciar estudio con ecografía. Si no cumple criterios de benigno o probablemente benigno, se realizará además de la ecografía, mamografía y se valorará punción.</p> <p>El/la radiólogo/a valorará según los hallazgos otras pruebas complementarias como la RM.</p>	VII	C
<p><b>Paciente de 35 años o más, o de 30 años o más con antecedentes familiares de cáncer de mama / ovario:</b> debe indicarse una mamografía completa y ecografía y según los hallazgos valorar punción.</p> <p>El/la radiólogo/a valorará según los hallazgos otras pruebas complementarias como la RM.</p>	VII	C
<p><b>Estudio de secreción por el pezón:</b> cuando por exploración física se confirma la secreción como patológica (espontánea, unilateral y uniorificial) se realizará estudio citológico de la secreción (aunque tiene valor limitado por su baja sensibilidad), mamografía y ecografía. Si se identifica lesión, según sus características, se realizará BAG o BAV, con posterior marcaje de la zona. Si con ellas no se detecta la causa el/la radiólogo/a valorará la realización de galactografía o RM.</p> <p>Las técnicas de imagen de la mama no están indicadas en la galactorrea ya que la causa de ésta no está en la glándula mamaria.</p>	VII	C
<p><b>Estudio de lesiones eczematosas del complejo areola-pezón (enfermedad de Paget):</b> deberá practicarse mamografía y ecografía y si se detectan lesiones, BAG. Los hallazgos normales en mamografía y ecografía no excluyen malignidad y debe realizarse biopsia del complejo areola-pezón.</p> <p>Si se confirma enfermedad de Paget sin lesión mamaria visible, se indicará RM de mama previa a la cirugía.</p>	VII	C

La evaluación previa al tratamiento en el cáncer de mama tiene por objeto determinar el estadio clínico y con ello planificar el manejo terapéutico más adecuado.

La estadificación mediante el sistema TNM clasifica a los/las pacientes en grupos teniendo en cuenta el tamaño del tumor, la presencia o no de metástasis ganglionares y la existencia o no de metástasis a distancia. Su finalidad es planificar el tratamiento y establecer el pronóstico (Anexo I).<sup>46</sup>

## 4. DIAGNÓSTICO EN RADIOLOGÍA

El estudio radiológico de la mama se basa fundamentalmente en la mamografía de doble proyección (oblicua medio lateral y cráneo-caudal bilateral) pudiendo incluirse cortes de tomosíntesis en una o 2 proyecciones o en mamografía sintetizada si se dispone de estas técnicas. Debe incluirse como complemento la ecografía en los casos que se considere, tanto de la mama como de la axila si hay sospecha de cáncer de mama.

La resonancia magnética de mama y la galactografía tienen unas indicaciones precisas y mucho más limitadas que las anteriores.

El Servicio de Radiología procurará trabajar en consulta de "alta resolución" o "de acto único", realizando, cuando sea posible, los estudios complementarios necesarios (tomosíntesis, ecografía, punción) el mismo día y **emitiendo informe único con los resultados (incluyendo el anatomopatológico en su caso)**.

### 4.1. Mamografía

#### Indicaciones:

#### ▶ Mujeres incluidas en programa de cribado.

En programas de cribado (mujeres 50-69 años) se debe realizar doble proyección (CC y OML) en todos los controles, tanto en cribado inicial como en controles sucesivos.

#### ▶ Mujeres con exploración clínica positiva.

- Menores de 35 años o menores de 30 con antecedentes familiares de cáncer de mama / ovarios: ecografía y sólo eventualmente mamografía.
- Mayores de 35 años: mamografía y ecografía si procede.

#### ▶ Mujeres en grupos de alto riesgo hereditario.

Si hay predisposición genética bien documentada ([ver apartado de cáncer familiar](#)): mamografía (en mayores de 35 años en BRCA 2 y mayores de 40 años en BRCA 1) y ecografía a criterio del/de la radiólogo/a y RM anual (a partir de los 25 años).

#### ▶ Mujeres con radioterapia torácica previa antes de los 30 años.

Mamografía anual empezando 8-10 años después del tratamiento radioterápico y RM anual. Si la paciente es menor de 35 años, RM y ecografía.

#### ▶ Mamografía anual a cualquier edad en:

- Mujeres con diagnósticos previos de CLIS, hiperplasia ductal atípica o papilomatosis.
- Carcinoma de mama previo.

#### ▶ Mujeres de riesgo moderado hereditario (1 familiar de primer grado, con cáncer de mama diagnosticado entre 31 y 50 años; o 2 familiares de primer grado, diagnosticados de cáncer de mama entre 31 y 59 años; o 1 familiar de primer grado con cáncer de mama bilateral >40 años)

Mamografía anual a partir de los 35 años o 5 años antes del diagnóstico más temprano hasta los 50 años y pasar a mamografía bienal en programa de cribado entre los 50 y 69 años.

▶ **Mujeres entre 35 a 50 años no incluidas en grupos previos**

En espera de una conducta consensuada en este grupo se realizará mamografía a petición del/de la médico/a solicitante, considerando que el/la médico/a peticionario debe justificar la solicitud y haber informado a la mujer sobre el riesgo / beneficio de la prueba.

## 4.2. Ecografía de mama

### Indicaciones de la ecografía de mama

La indicación de realización de ultrasonidos será hecha por el/la radiólogo/a en las siguientes condiciones:

- ▶ Presencia de nódulo o masa en la mamografía (para determinar sus características, sobre todo la diferenciación entre sólido y quístico).
- ▶ Nódulo o masa palpable en la exploración clínica (aunque no se vea en la mamografía).
- ▶ Estudio complementario a la mamografía en mama densa.
- ▶ Valoración de asimetrías de densidad (según criterio del/de la radiólogo/a).
- ▶ Mujeres <35 años.
- ▶ Como guía de procedimientos intervencionistas.
- ▶ Ante la sospecha clínica de colecciones líquidas (absceso, colecciones quirúrgicas tipo seroma).
- ▶ Control de lesiones sólidas benignas (según la edad y no visibles por otros métodos).
- ▶ Estudio de las adenopatías.
- ▶ Búsqueda de nódulos sospechosos vistos en RM y no descritos, previamente al tratamiento quirúrgico.

### Indicaciones de la ecografía de la axila

La ecografía es la técnica de elección en la valoración de la axila, con una sensibilidad superior a la palpación en el estudio de las adenopatías axilares.

Las indicaciones de la ecografía de axila son:

- ▶ Ante cualquier sospecha o confirmación de lesión neoplásica de mama para valorar la posible afectación ganglionar.
- ▶ Como guía para procedimientos intervencionistas PAAF o BAG en adenopatías sospechosas de infiltración para realizar la estadificación y la posibilidad de aplicación de la técnica del "ganglio centinela".
- ▶ En adenopatías uni o bilaterales -en ausencia de cáncer de mama-, como guía de procedimientos intervencionistas para determinar la etiología de las mismas.

Los criterios de benignidad son:

- ▶ Forma ovalada (diámetro longitudinal / diámetro transversal >2).
- ▶ Contornos lisos y bien definidos.
- ▶ Cortical uniformemente fina y no más ancha de 3 mm.



Los criterios de malignidad son:

- ▶ Forma redondeada (diámetro longitudinal / diámetro transversal <1,5).
- ▶ Ausencia de hilio.
- ▶ Engrosamiento de la cortical (>3,5 mm) o engrosamiento cortical focal.

### 4.3. Resonancia magnética (RM)

La RM de mama<sup>47</sup> es el método de imagen más sensible para la detección del cáncer de mama invasivo, siendo algo menor en la detección de carcinoma *in situ*, sin embargo, su especificidad es baja. Por todo ello, puede dar falsos positivos ante lesiones benignas, siendo menos frecuentes los falsos negativos ante lesiones malignas, dado que el valor predictivo negativo es muy alto. En pacientes premenopáusicas debe realizarse en la segunda semana del ciclo, siempre que no retrase sustancialmente el tratamiento.

**Las indicaciones para la realización de RM de mama son:**

- ▶ En pacientes diagnosticadas de cáncer de mama para descartar multifocalidad / multicentricidad o bilateralidad.
- ▶ Valoración más adecuada del tamaño tumoral en cierto tipo de lesiones.
- ▶ Valoración de respuesta al tratamiento neoadyudante.
- ▶ Ante la sospecha de cáncer de mama oculto cuando la detección de lesión mamaria tenga implicaciones pronósticas y terapéuticas.
- ▶ En algunos casos para el seguimiento en pacientes tratadas de cáncer de mama previo.
- ▶ En casos seleccionados como cáncer familiar, como método de cribado en pacientes con alto riesgo.
- ▶ Estudio ante la sospecha de rotura de prótesis mamaria, siendo el método de elección.

La indicación de una RM de mama será valorada por el/la radiólogo/a, previo análisis de todas las pruebas diagnósticas realizadas.

### 4.4. Galactografía

Menos de 10% de las pacientes que consultan por secreción mamaria anormal, tienen un cáncer como causa de la misma. Para el despistaje de estos casos tras una mamografía y ecografía negativas, se realizará galactografía / RM.

### 4.5. Intervencionismo en el diagnóstico del cáncer de mama

#### 4.5.1. Biopsia con aguja gruesa (BAG)

Ante una lesión sospechosa por imagen (BI-RADS 4 ó 5) o clínicamente sospechosa, el método de elección para la obtención de muestras para el diagnóstico histológico es la punción biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por la imagen. También está indicada en lesiones probablemente benignas (BI-RADS 3) como alternativa al seguimiento en ciertas situaciones.

La ecografía será el método guía de elección para el diagnóstico de las lesiones visibles por esta técnica, siendo preferible la utilización de aguja gruesa tipo tru-cut (BAG), con un calibre de aguja no inferior al 14G, y realizando 3-5 tomas con comprobación en tiempo real de la lesión.

En las lesiones no visibles o no definidas por ultrasonidos, se realizará la punción mediante guía estereotáxica y preferiblemente, con sistemas de aguja asistida por vacío (BAV), seleccionando calibres mayores de aguja (11G o mayores), y realizando un mayor número de tomas, de 6 a 15. Tras el procedimiento se comprobará mediante radiografía la presencia, en su caso, de microcalcificaciones en la muestra obtenida. Con ambos métodos y, dependiendo del tamaño de la muestra obtenida y de la lesión, se valorará la conveniencia de realizar marcaje postpunción ("clip") en la zona biopsiada.

También se puede realizar BAV por ecografía con el fin de conseguir mayor cantidad de muestra después de una BAG en casos de discordancia de benignidad, si se sospecha infraestimación o en lesiones en las que al/la patólogo/a le resulta complicado hacer un diagnóstico definitivo como pueden ser las lesiones papilares, debiendo valorar la extirpación de la lesión en su totalidad y colocación de marcador.

En lesiones solamente visibles con resonancia magnética, tras una segunda revisión con ecografía y/o mamografía y correlación de las imágenes, se valorará tipo de punción y método de guía para la misma a criterio del/de la radiólogo/a según cada caso, o seguimiento a corto plazo según criterios de BI-RADS RM.

#### 4.5.2. Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Este procedimiento queda limitado a los casos en que no se pueda realizar biopsia, también para aspiración y vaciamiento de colecciones (abscesos, seromas....) y ante lesiones probablemente benignas ecográficamente en mujeres jóvenes donde la incidencia de cáncer de mama es más baja.

#### 4.5.3. Valoración de la axila

En las pacientes con lesiones sospechosas o diagnóstico confirmado de cáncer de mama se debe valorar la axila homolateral mediante ecografía y realizar PAAF o BAG de adenopatías sospechosas.

En pacientes que van a ser candidatas a quimioterapia preoperatoria, es conveniente realizar, BAG o PAAF según el/la radiólogo/a considere según experiencia y tamaño de la adenopatía previa al inicio del tratamiento.

En pacientes con cáncer de mama oculto (no hallazgos en mamografía, ecografía y resonancia magnética), ante la presencia de adenopatías axilares clínicamente sospechosas, es preferible la realización de BAG como método idóneo para realizar el estudio histológico necesario.

#### 4.5.4. Extirpación percutánea de lesiones mamarias

Mediante guía ecográfica o por procedimiento estereotáxico y siempre con BAV (Biopsia asistida por Vacío), se pueden realizar extirpaciones percutáneas para evitar la cirugía de nódulos benignos o probablemente benignos, lesiones papilares, u otro tipo de lesiones como cicatrices radiales (en casos de extirpación completa con resultado histológico de cicatriz radial no asociada a lesiones histológicas de riesgo).

## 4.6. Clasificación

En la actualidad la clasificación de uso generalizado para los hallazgos radiológicos de las mamografías es el sistema BI-RADS<sup>48</sup> (Breast Imaging Reporting and Data System).

Aunque comenzó a aplicarse únicamente para las mamografías y es la primera aproximación al diagnóstico, el sistema BI-RADS se utiliza también para los hallazgos de la ecografía y de la RM de mama. Este sistema clasifica las lesiones en función de la probabilidad de carcinoma estableciendo categorías de sospecha y recomendaciones de actuación.

### CATEGORÍAS BI-RADS

**BI-RADS 0:** se necesitan pruebas adicionales de imagen y/o mamografías previas para poder comparar.

**Recomendación:**

- ▶ En mamografía / ecografía: completar con otras técnicas de imagen o comparar con estudios previos.
- ▶ En RM: Repetir RM por técnica incorrecta o completar con mamografía / eco dirigida.

**BI-RADS 1:** Mamas normales.

**Recomendación:**

- ▶ En mamografía / eco: cribado rutinario.
- ▶ En RM: RM de cribado rutinario si el riesgo acumulado a lo largo de la vida es mayor o igual al 20%.

**BI-RADS 2:** Mamas con hallazgos benignos o lesión benigna:

- ▶ Nódulos con calcificaciones groseras típicamente benignas.
- ▶ Nódulos con contenido graso.
- ▶ Nódulos con características morfológicas y cinéticas de benignidad en RM.
- ▶ Colecciones postquirúrgicas.
- ▶ Necrosis grasa.
- ▶ Ectasia ductal.
- ▶ Calcificaciones típicamente benignas.
- ▶ Distorsión de la arquitectura en clara relación con cicatriz quirúrgica.
- ▶ Quiste simple en eco o RM.
- ▶ Implantes mamarios.
- ▶ Nódulos múltiples (al menos tres en total y uno en cada mama):
  - En mamografía: nódulos con margen circunscrito.
  - En ecografía: nódulos sólidos con margen circunscrito y orientación paralela.  
Quistes complicados múltiples.

**Recomendación:**

- ▶ En mamografía / eco: cribado rutinario.
- ▶ En RM: RM de cribado rutinario si el riesgo acumulado a lo largo de la vida es mayor o igual al 20%.

**BI-RADS 3:** Mamas con hallazgos probablemente benignos o lesión probablemente benigna.

Mamografía:

- ▶ Nódulo sólido único, circunscrito y no calcificado.
- ▶ Microcalcificaciones puntiformes agrupadas en un grupo único.
- ▶ Asimetría focal.

Ecografía:

- ▶ Nódulo sólido solitario de forma oval, margen circunscrito, orientación paralela, hipoecogénico y sin características posteriores o refuerzo mínimo.
- ▶ Quiste complicado solitario.
- ▶ Microquistes agrupados (quistes de pequeño tamaño o localización profunda).
- ▶ Nódulo hiperecoico con componente central hipo o anecoico, sugestivo pero no diagnóstico de necrosis grasa.
- ▶ Artefactos de refracción con sombra posterior en los márgenes de lóbulos grasos.
- ▶ Distorsión arquitectural probablemente relacionada con cambios postquirúrgicos.

RM:

- ▶ Realce de fondo con sospecha de influencia hormonal.
- ▶ Foco no hiperintenso en T2.
- ▶ Nódulo circunscrito oval o redondo, con realce homogéneo, sin evidencia de estabilidad previa, en paciente con baja probabilidad de carcinoma.

**Recomendación:** la más aceptada es el seguimiento a corto plazo.

- ▶ En mamografía / eco: Estudio unilateral a los 6 meses con técnica y proyección más adecuada, seguido de estudio bilateral a los 12 y 24-36 meses del inicial. En cualquier momento puede bajar o subir de categoría.
- ▶ En RM: En el realce parenquimatoso de fondo considerado categoría 3 por cambios hormonales repetir RM en 2-3 meses en distinta fase del ciclo o tras suspensión de THS.
- ▶ Otras lesiones igual que en mamografía / ecografía.

**BI-RADS 4:** Lesiones con grado de sospecha entre 2% y 95%. Se asigna por exclusión cuando no cumplen criterios de BI-RADS 3 ni 5, pero es necesaria la biopsia percutánea.

- ▶ Categoría 4A (baja sospecha de malignidad). Tras resultado de benignidad en la biopsia es aceptable una recomendación de seguimiento en 6 meses o cribado rutinario.
- ▶ Categoría 4B (moderada sospecha de malignidad). Tras resultado de benignidad exige correlación radiopatológica cuidadosa.
- ▶ Categoría 4C (alta sospecha de malignidad). Un resultado de benignidad puede no considerarse concordante.

**Recomendación:**

Diagnóstico histológico

**BI-RADS 5:** Mamas con hallazgos altamente sugestivos de malignidad. Tras resultado de benignidad en BAG estaría indicada biopsia con sistema de vacío o quirúrgica:

- ▶ Nódulos de morfología irregular, margen espiculado y alta densidad con microcalcificaciones.
- ▶ Microcalcificaciones de nueva aparición, finas, lineales o ramificadas de distribución segmentaria

**Recomendación:**

Diagnóstico histológico

**BI-RADS 6:** Biopsia percutánea o quirúrgica con resultado de malignidad previa al tratamiento.

Las pautas de actuación según los resultados de la mamografía y clasificación BI-RADS se pueden ver en el [anexo III](#).

Recomendaciones	NE	GR
La mamografía es la principal técnica de imagen en el diagnóstico del cáncer de mama.	I-II	
La BAG / BAV guiadas por la imagen son el método de elección para el diagnóstico histológico ante una lesión sospechosa.	I-II	
Los servicios de Radiología procurarán trabajar en consulta "de acto único" y emitiendo informe único.	I-II	

## 5. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

### 5.1. Especímenes para estudio histopatológico

#### 5.1.1. Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Se preparan los portaobjetos identificándolos con el nombre de la paciente y localización de la lesión en el borde esmerilado. Una vez realizada la punción, se separa la aguja de la jeringa, se llena esta de aire se vuelve a colocar la aguja y situando la punta de ésta sobre un portaobjetos limpio se vacía el contenido de la aguja, se sitúa otro porta sobre él, dejando el material entre los dos y se desplaza el uno sobre el otro con la finalidad de realizar una fina extensión del material. Si existe más de un portaobjetos se coloca un clip metálico en el borde esmerilado para evitar que se peguen entre sí.

Si las muestras son de la misma paciente pero de distintas localizaciones o sitios distintos dentro del mismo órgano se remitirán separadas, según su procedencia, y con un informe de petición independiente para cada muestra.

Si el/la citólogo/a utiliza la técnica de Romanosky se dejan secar al aire los portas utilizados. Si las técnicas a utilizar son otras (papanicolaou, hematoxilina-eosina), el material debe ser fijado inmediatamente en alcohol de 96%, en fijadores citológicos comerciales o simplemente laca estética. En caso de que el material se fije en alcohol es muy importante la rapidez de fijación, ya que se corre el riesgo de inutilizar el material para su estudio. La tinción se deja a criterio de cada servicio.

Si la punción se realiza en otro servicio -por ejemplo Servicio de Radiodiagnóstico- los portas, correctamente identificados (nombre y apellidos de la paciente), serán enviados en un recipiente con alcohol o fijados con spray al Servicio de Anatomía Patológica.

No se aconseja realizar estudio de receptores hormonales en material de PAAF salvo en situaciones excepcionales.

#### 5.1.2. Biopsia con aguja gruesa (BAG / BAV)

Es conveniente que se obtengan, al menos, 4 cilindros de la lesión. Cuando se realiza esta técnica en microcalcificaciones tiene que hacerse una mamografía de los especímenes para comprobar que están presentes en la muestra. Se deben fijar en formol tamponado y enviar al Servicio de Anatomía Patológica en el menor tiempo posible. Cada cilindro se debe incluir por separado en una casete diferente o bien asegurar la disposición de todos los cilindros estirados y en un mismo plano si se incluyen varios en una casete. De cada bloque de parafina es conveniente hacer 5 cortes seriados.

Los especímenes deben de permanecer en líquido fijador antes del procesado no menos de 6 horas y no más de 24 horas.

El estudio inmunohistoquímico se realizará en las muestras de BAG y BAV e incluirá la citoqueratina 19.

#### 5.1.3. Biopsia escisional / Tumorectomía<sup>49,50,51</sup>

##### Generalidades

En la solicitud de estudio anatomopatológico deben estar reseñados los datos de filiación de la paciente y los datos clínicos de la lesión. Es muy importante que conste el procedimiento quirúrgico realizado, que exista buena identificación de los bordes quirúrgicos de resección y que se especifique la localización exacta de la lesión.

La identificación de los bordes quirúrgicos de resección la realiza el/la cirujano/a con hilos de sutura mediante un código de colores o señalando cada borde con un número de nudos diferentes, por ejemplo un nudo para borde medial, dos para borde posterior y tres nudos para borde superior.

Al realizar la biopsia de mama hay que tener especial cuidado con el bisturí eléctrico ya que produce cambios importantes en la estructura del tejido que a veces impide llegar al diagnóstico y, además, el calor puede alterar los valores de los resultados de los factores biológicos que se determinen.

Es importante que no se hagan cortes ni incisiones en la muestra porque pueden dificultar la identificación correcta de los bordes de resección y en caso de lesiones malignas la valoración precisa de la distancia desde la lesión a los márgenes quirúrgicos.

El/la patólogo/a debe recibir la biopsia en fresco; si se realiza en otro hospital debe venir en un termo con hielo en los 30 minutos siguientes a la resección.

### **Radiología de la biopsia**

#### **► Lesiones no palpables**

Cuando la lesión no se detecta clínicamente, la biopsia tiene que hacerse con localización radiológica o ecográfica previa. La muestra obtenida se envía al Servicio de Radiodiagnóstico donde se realizará mamografía o ecografía para comprobar si la lesión ha sido resecada completamente. El/la cirujano/a debe esperar –con la paciente en el quirófano– la información del/de la radiólogo/a.

#### **► Lesiones palpables**

En lesiones palpables no es necesario realizar radiografía de la biopsia porque no añade información al examen macroscópico cuidadoso cuando la biopsia ha sido manejada correctamente.

### **Procesado de muestras de biopsia de escisión de mama**

El primer paso en el procesado es determinar el tamaño y el peso de la muestra y marcar la superficie externa con tinta china (utilizando el protocolo de colores establecido en cada centro), sobre la cual se aplica líquido de Bouin (como mordiente), para poder identificar correctamente los bordes de resección en el posterior examen microscópico. Dependiendo de si la lesión es palpable o no lo es y del tamaño, las biopsias se procesan de manera diferente.

Para conseguir un funcionamiento adecuado es imprescindible que se trabaje en equipo, con estrecha colaboración y criterios consensuados entre Cirugía, Radiología y Anatomía patológica.

#### **► Procesado de lesiones no palpables<sup>52,53</sup>**

Hay que tener en cuenta que no es conveniente realizar un diagnóstico por congelación en lesiones <1 cm porque este procedimiento puede producir artefactos en la muestra que impidan llegar a un diagnóstico correcto cuando se examinan las secciones permanentes.

Tampoco es conveniente utilizar parte de la muestra o tejido para el banco de tumores por la pérdida de tejido que esto implica.

Después de pintar la superficie externa con tinta china, la biopsia se fija en formol tamponado al 10% un máximo de 24 horas. Tras la fijación, se hacen cortes seriados a intervalos de 3-4 mm examinando y palpando todas las superficies de corte. Tiene que reseñarse la consistencia, color, contornos y diámetro máximo de todas las lesiones.

El número de bloques que deben tomarse depende del tamaño y del número de lesiones encontradas. En general las biopsias de pequeño tamaño (<20 g de peso) se incluyen en su totalidad de manera seriada y con relación a los bordes de resección.

#### ► Procesado de muestras con microcalcificaciones

En muestras de mayor tamaño y, sobre todo si existen microcalcificaciones, se realiza una nueva mamografía de los cortes para la correcta localización de las mismas, en el caso de que la lesión no sea visible macroscópicamente. Hay que tomar representaciones de todas las anomalías detectadas radiológicamente y de todas las lesiones macroscópicas. El área de las microcalcificaciones se debe incluir en su totalidad en cortes seriados de espesor conocido de forma que si la lesión corresponde por ejemplo a un carcinoma *in situ*, podamos calcular el tamaño.

Es conveniente tomar representación del tejido adyacente a las lesiones macroscópicas y de las alteraciones mamográficas.

Las secciones para estudio histológico deben tener un espesor de 2 ó 3 mm. Las microcalcificaciones se deben visualizar siempre en los cortes histológicos y, si no es así, hay que hacer mamografía del material restante o de los bloques de parafina.

Las microcalcificaciones de oxalato de calcio se visualizan mal en la tinción de hematoxilina-eosina, pero se distinguen fácilmente con luz polarizada o simplemente bajando el condensador del microscopio.

#### ► Procesado de muestras de lesiones palpables

En el estudio definitivo de las lesiones malignas se toman al menos tres representaciones del tumor. Es importante incluir como mínimo, una muestra del tumor en relación con el borde quirúrgico de resección más próximo, que nos permita medir con precisión la distancia del tumor al borde de resección.

En lesiones papilares se recomienda no realizar estudio intraoperatorio.

#### ► Muestras de ampliación de bordes<sup>49</sup>

El consenso SSO-ASTRO,<sup>54.55.56</sup> establece la importancia de obtener márgenes negativos en cirugía conservadora, definidos estos, como tumor que no contacta con la tinta china utilizada para marcar los bordes quirúrgicos en el carcinoma infiltrante.

En el carcinoma *in situ* puro o con microinvasión se recomienda un margen de  $\geq 2$  mm.

Se debe indicar la localización anatómica de los márgenes afectos. En caso de margen negativo se sugiere indicar la distancia al tumor.

En la ampliación de bordes -tras tumorectomía con bordes afectados- el/la cirujano/a debe identificar de nuevo los bordes de la pieza de ampliación, especificando lo que se marca, bien el borde contiguo al borde afectado de la tumorectomía, bien el borde más alejado de este. Es conveniente marcar con tinta el nuevo borde de resección.

El/la patólogo/a estudiará los bordes marcados igual que en la pieza de tumorectomía.



#### 5.1.4. Piezas de mastectomía

Las piezas de mastectomía deben ser procesadas dentro de las dos horas desde su resección y se examinan en fresco o escindidas antes de la fijación, para permitir una adecuada penetración del fijador. El método preferible de examen es el seccionado de la mama a partir de la superficie profunda en el plano sagital después de medir sus dimensiones y registrar su peso. Las secciones deben ser de 5 mm de grosor aproximadamente con el fin de descartar multicentricidad y pueden dejarse unidas por la piel o separarse completamente. El tumor debe ser medido en dos dimensiones, al menos, y también debe medirse la distancia al margen de escisión más cercano. Las secciones de la mama deben ser examinadas mediante cuidadosa observación y palpación.

Los bloques de tumor se toman de forma que se incluyan los bordes del mismo y el borde quirúrgico más próximo.

Si el tumor ha sido resecaado previamente se tomarán 3-4 bloques del borde de la cavidad de tumorectomía, asimismo se incluirán representaciones de cada una de las lesiones macroscópicas y al menos un bloque de cada cuadrante y dos de pezón, uno en el plano sagital y otro en el plano coronal a través de la unión con la areola.

#### 5.1.5. Procesado de muestras tratadas con tratamiento sistémico primario<sup>57</sup>

En el caso de que la paciente haya recibido tratamiento sistémico primario, en la petición de estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica deben de constar los siguientes datos:

- ▶ Localización del tumor.
- ▶ Tamaño del tumor.
- ▶ Tipo de tratamiento recibido.
- ▶ Valoración de la respuesta clínico-radiológica.

Es conveniente marcar radiológicamente el tumor antes de iniciar el tratamiento.

Una radiología de la pieza debe acompañar un volante de petición.

El área identificada como "lecho tumoral" debe de incluirse completa para estudio microscópico. Cuando no se observa tumor macroscópico o lecho tumoral y la pieza no está marcada, se debe incluir una amplia representación del cuadrante dónde se localizaba previamente el tumor. En este caso, la seguridad diagnóstica de que existe una respuesta completa será baja.

#### 5.1.6. Disección axilar

##### Procesado de la muestra

La muestra axilar debe ser pesada y medida y se evaluará cuidadosamente para aislar el mayor número de ganglios linfáticos. Esto se hace generalmente cortando el espécimen en secciones finas que son luego examinadas mediante inspección o palpación cuidadosas. El contenido axilar puede ser dividido en dos niveles si el/la cirujano/a ha marcado el espécimen apropiadamente.

La utilización de agentes aclarantes o la solución de Bouin puede aumentar la detección de ganglios linfáticos.

Para estudio histológico se incluirán todos los ganglios en su totalidad, especificando cuantos ganglios se incluyen en cada casete.

En el informe se hará constar el número de ganglios y la presencia o no de metástasis macroscópicas.

El número mínimo de ganglios que deben researse para que la estadificación de la axila sea correcta, para éste protocolo guía, debe ser de 10.

### 5.1.7. Estudio del ganglio centinela<sup>58</sup>

Es bastante frecuente que exista variabilidad entre los distintos hospitales en la forma de realizar el estudio, tanto preoperatorio como diferido, del ganglio centinela. Se ha tratado de alcanzar un consenso en relación con el protocolo de este estudio.

En la actualidad existen varios procedimientos para la evaluación intraoperatoria y definitiva del ganglio centinela mediante citología, histología, inmunohistoquímica o técnicas moleculares.<sup>59,60,61,62,63,64,65,66,67</sup>

No es función de esta guía determinar el procedimiento a utilizar en cada centro.

El estudio del ganglio centinela se debe realizar bien sea a través de técnica convencional morfológica en dos pasos (intraoperatorio y definitivo) o de técnica molecular en un solo paso (intraoperatorio / definitivo a la vez).

En el estudio de Ganglio Centinela en aquellos casos con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* e indicación de cirugía conservadora o mastectomía, es preferible la utilización del método convencional. No se recomienda la técnica molecular (OSNA).<sup>68,69,70</sup>

### Estudio convencional morfológico

Examen macroscópico: incluye número de ganglios y tamaño. Cada ganglio debe ser estudiado de manera independiente.

Evaluación intraoperatoria: se realizarán secciones de 2 mm de grosor y se inspeccionarán microscópicamente las superficies. En este momento se pueden realizar improntas citológicas y/o raspados y/o cortes por congelación de las superficies y de todas las áreas sospechosas macroscópicamente. El estudio intraoperatorio es opcional.

Tras el estudio intraoperatorio se realizará la inclusión de los ganglios completos en rodajas de 2 mm con cortes seriados de hematoxilina-eosina. Cuando se trata de un carcinoma lobulillar se recomienda hacer estudio inmunohistoquímico con citoqueratinas.

### Estudio molecular

Examen macroscópico: incluye número de ganglios, tamaño y peso. Cada ganglio debe ser estudiado de manera independiente.

Se debe procesar todo el tejido ganglionar recibido.

El tejido no ganglionar (grasa periganglionar) retirado de la muestra, una vez disecado el ganglio, se debe estudiar en su totalidad por un procedimiento histológico diferido.

Se debe utilizar un procedimiento normalizado y el diagnóstico final debe incluir el número de copias de ARNm de CK19.

La técnica molecular recomendada, OSNA, es un procedimiento cualitativo y cuantitativo altamente específico, basado en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19 (CK19), con puntos de corte bien definidos para evitar los resultados falsos positivos y falsos negativos y que permite valorar el tamaño de las metástasis, ya que el nivel de expresión del ARNm-CK19 se correlaciona con la "carga tumoral".

Es obligatorio realizar una CK19 por inmunohistoquímica sobre la BAG previa a la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Los casos en que el tumor no exprese CK19 o muestre expresión heterogénea <30% en la BAG previa, no deben estudiarse por método molecular.

Hay que tener en cuenta que la técnica molecular no permite realizar otras valoraciones morfológicas, ya que se emplea el ganglio en su totalidad.

## 5.2. Procesado macroscópico e interpretación de resultados

Procesar por este método solamente los ganglios que pesen más de 0,05 g. y tengan Citoqueratina 19 positiva (comprobar que está en BAG / BAV). Si no cumplen alguna de las dos condiciones no se realiza OSNA y se procesa el ganglio por el método convencional.

1. "Pelar" el ganglio con material estéril separando toda la grasa sin cortar la cortical del ganglio.
2. Pesar el ganglio. Si pesa más de 0,60 g, hay que dividirlo en porciones que no superen ese peso.
3. Si hay más de un ganglio utilizar instrumental estéril **diferente** para cada uno.
4. Si en total hay más de 4 muestras para OSNA, procesar las muestras restantes según el protocolo para estudio histológico convencional (secciones transversales cada 2 mm y raspado con extensión de las superficies de corte, colocación boca arriba de las superficies de corte numeradas por si es necesario realizar corte por congelación y para que se coloquen en la misma posición en las casetes).
5. La grasa periganglionar se procesará de manera diferida.

### Interpretación de resultados:

1. Comprobar que el Risetime del control negativo sea **ND**
2. Comprobar que el Risetime del control positivo sea **10 +/- 2 min**

El resultado se lee en la casilla: **CK19 C**, que es dónde pone número de copias. Esa casilla figura debajo de la casilla CK19 Q, que es dónde se clasifica el resultado como (-) negativo, (+) micrometástasis ó (++) macrometástasis.

- ▶ Igual o más de 5.0E+03 copias: **Macrometástasis (++)**
- ▶ Entre 2.5E+02 y 5.0E+03: **Micrometástasis (+)**
- ▶ Menos de 2.5E+02: **Negativo (-)**

Si en la casilla **CK19 Q** aparece la letra "L" y en la casilla **CK19 C** el número de copias <250+02, significa que el número de copias se acerca a 100 y hay células tumorales aisladas. A efectos prácticos, se informa como negativo, comentando el hallazgo.

Si en la casilla **CK19 Q** aparece la letra "L" y en la casilla **CK19 C** el número de copias <250+02, significa que el número de copias en la muestra concentrada es menor que en la muestra diluida y lo que tiene valor es la cifra de que viene debajo en la casilla **CK19 D C**.

### Procedimiento intraoperatorio convencional

Realización de impronta y/o raspado de las superficies de corte de todos los ganglios y corte por congelación opcional. Los cortes se realizarán en rodajas transversales cada 2 mm.

Si el ganglio centinela es positivo, se informa como tal, especificando el tamaño de las metástasis. Se informarán como "células tumorales aisladas" los grupos menores de 200 células o menores de 0,2 mm y "micrometástasis" nidos tumorales >0,2 mm y <2 mm y células aisladas o en agregados >200 células en una sección histológica.

#### 5.2.1. Informe anatomopatológico de ganglios linfáticos

**El informe anatomopatológico debe incluir:**

- ▶ El número total de ganglios (incluyen ganglios centinela y no centinela procedentes de la disección axilar y los ganglios intramamarios, cuando los hubiera).
- ▶ Clasificación pN (pTNM, AJCC).
- ▶ Tamaño de las metástasis: Se clasifican en tres grupos:
  - Células tumorales aisladas (CTA), células aisladas o pequeños grupos de células <0,2 mm o <200 células en una sola sección tisular. Si la detección de las CTA es mediante técnicas morfológicas (HE o IHQ), la clasificación ganglionar regional designada es pNO(i+), o pNO(i-), como sea apropiado.
  - Micrometástasis: miden entre 0,2 mm y 2 mm y/o contienen >200 células en una sola sección tisular. Si sólo hay micrometástasis, la clasificación N es pN1mi. Si hay al menos una macrometástasis presente, los ganglios con micrometástasis son incluidos en el recuento total de la clasificación N.
  - Macrometástasis: miden >2 mm.
- ▶ Presencia o no de extensión tumoral extracapsular.

#### 5.2.2. Infiltración linfocitaria tumoral

Existe creciente evidencia que la infiltración linfocitaria tumoral es un importante biomarcador inmunológico en el carcinoma de mama.<sup>71,72,73</sup> En varios ensayos clínicos se evalúa la infiltración linfocitaria tumoral (TIL). Estos estudios han confirmado que es más frecuente, en tumores con alto índice proliferativo (TNBC y HER2+) y su presencia está asociada con respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante y supervivencia. Es un factor pronóstico independiente en tumores TNBC y HER2+ tratados con quimioterapia neoadyuvante. La infiltración linfocitaria tumoral es predictiva de un significativo bajo riesgo de recurrencia y supervivencia.

## Valoración patológica: definiciones y conceptos

El análisis del porcentaje de TILs se realiza en secciones completas de la superficie tumoral teñidas con H-E.

- ▶ **Infiltrado linfocitario intratumoral:** % de células mononucleares dentro del epitelio del tumor invasivo.
- ▶ **Infiltrado linfocitario estromal:** % de estroma del tumor que contiene linfocitos.
- ▶ **Cáncer de mama con predominio de linfocitos (LPBC):** > 50% de infiltración estromal o intratumoral de linfocitos.

La valoración de la infiltración linfocitaria estromal se ha demostrado más reproducible, siendo predictiva de mejor respuesta al tratamiento adyuvante y neoadyuvante. Se deben valorar todas las células linfoides mononucleares (linfocitos y células plasmáticas).

### Recomendaciones para valorar los infiltrados linfocitarios tumorales (TILs) en cáncer de mama:

1. Valoración según el método de Denkert modificado.
2. Valoración con objetivo 20-40.
3. Se considera suficiente una sección por paciente.
4. Los TILs deben ser valorados en el compartimento estromal (% de TILs estromales).
5. Los TILs deben ser evaluados dentro de los bordes del tumor invasivo.
6. No se recomienda valoración en *tissue arrays*.
7. Una sección completa de la superficie tumoral es preferible a las biopsias con aguja; estas pueden ser evaluadas previamente a tratamiento neoadyuvante.
8. No existe una recomendación formal de un umbral clínicamente relevante. El término cáncer de mama con predominio de linfocitos (LPBC) puede ser utilizado como descriptivo de tumor que contiene más linfocitos que células tumorales. Los umbrales varían entre 50-60% de linfocitos.

## 5.3. Valoración microscópica de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

### 5.3.1. Valoración de la respuesta en el tejido mamario

Aunque los criterios para clasificar una respuesta patológica no han sido estandarizados, en la mayoría de los estudios el grado de respuesta se correlaciona con la supervivencia.

Todos los sistemas reconocen una categoría de respuesta patológica completa (pCR), categoría de respuesta parcial, o ausencia de respuesta.

En la mayoría de los sistemas una pCR<sup>74</sup> requiere la ausencia de carcinoma invasivo. Se habla de pCR, ante la ausencia de carcinoma invasivo en mama y en ganglios. El diagnóstico de pCR aconseja confirmar la existencia de lecho tumoral en la pieza quirúrgica tras un muestreo adecuado.

La valoración de respuesta al tratamiento tiene en cuenta:

- ▶ CDIS (carcinoma *in situ*) residual: SÍ es pCR
- ▶ ILV (invasión linfovascular) residual: NO es pCR
- ▶ ITCs (células tumorales aisladas) en ganglios: NO es pCR

## Sistemas de evaluación de respuesta a tratamiento

### Sistema AJCC / UICC (8º Ed.)<sup>75</sup>

- ▶ Respuesta completa: ausencia de carcinoma invasivo en mama y ganglios axilares.
- ▶ Respuesta parcial: reducción en estadio ypT y/o ypN en comparación con cT y cN antes del tratamiento (clínico).
- ▶ No respuesta: sin cambios o incremento en ypT o ypN con respecto a la estadificación clínica inicial.

### Sistema de Miller y Payne<sup>76</sup>

- ▶ Se basa en la reducción de la celularidad tumoral tras tratamiento.
- ▶ Requiere comparar con el grado de celularidad presente en la BAG de diagnóstico.
- ▶ No tienen en cuenta el tamaño del tumor ni el estado ganglionar.
- ▶ Estimación de la reducción en la celularidad. Se muestra en la tabla 5.1.

**Tabla 5.1.** Estimación de la reducción en la celularidad. Sistema de Miller y Payne.

SISTEMA MILLER-PAYNE	
<b>Grado 1</b>	sin reducción de la celularidad tumoral global
<b>Grado 2</b>	pérdida menor en la celularidad general (hasta un 30% de pérdida)
<b>Grado 3</b>	30-90% reducción celularidad
<b>Grado 4</b>	>90% reducción celularidad
<b>Grado 5</b>	Sin carcinoma invasor residual

### Sistema RCB (Residual Cancer Burden) del MDACC (Symmans)

- ▶ Cuantifica la CARGA TUMORAL RESIDUAL en mama y en axila.
- ▶ Medición de parámetros:
  - Dos diámetros máximos (en mm) del tumor invasivo
  - % de celularidad tumoral sobre el lecho (incluyendo *in situ*)
  - % de componente *in situ* sobre el total
  - Número de ganglios con metástasis
  - Diámetro (mm) de la metástasis mayor

- ▶ Fórmula matemática, índice RCB continuo, cuatro categorías de respuesta (RCB 0, I, II y III<sup>77</sup>). Se describe en la tabla 5.2.

**Tabla 5.2.** Sistema RCB (Residual Cancer Burden)

SISTEMA RCB (Residual Cancer Burden) (Symmans)	
<b>RCB-0</b>	Sin cáncer en mama o ganglios (pRC)
<b>RCB-1</b>	Mínima enfermedad residual (marcada respuesta)
<b>RCB-2</b>	Moderada respuesta
<b>RCB-3</b>	Mínima respuesta o sin respuesta

- ▶ Es objetivo: cuantifica.
- ▶ El resultado predice la supervivencia. No validado.
- ▶ La utilización de la técnica de OSNA, no permite su valoración.

Se ha observado una alta concordancia entre RCB y Miller-Payne<sup>78</sup>

- ▶ Predicción de supervivencia: Se han visto unos mejores resultados para RCB, pero las diferencias no son significativas<sup>78</sup>.

### Datos recomendados a referir en el informe de piezas quirúrgicas que han recibido tratamiento neoadyuvante

- ▶ Tamaño del tumor residual, en mm
  - Indicando las dos dimensiones máximas
  - Si hay pCR, confirmar identificación del lecho tumoral
- ▶ Tipo y grado histológico (post-tratamiento)
- ▶ Celularidad tumoral residual (en %) (componente invasivo e *in situ*)
- ▶ Presencia de componente *in situ* y % sobre el total de la celularidad residual
- ▶ Presencia de invasión linfovascular
- ▶ Estado de los márgenes (invasivo, *in situ*, distancia a márgenes)
- ▶ Estado ganglionar:
  - Nº de ganglios afectados / total; diámetro de la metástasis mayor
  - Signos de respuesta a tratamiento
- ▶ Evaluación de la respuesta. Indicar claramente el sistema de evaluación de respuesta empleado
- ▶ Estadificación (ypTNM)

### Información necesaria en peticiones al servicio de anatomía patológica

Está basado en el grupo de trabajo sobre neoadyuvancia: NEOPATH.

**1. Imprescindible** con las piezas quirúrgicas:

- ▶ Petición indicar claramente SI / NO tratamiento neoadyuvante
- ▶ Localización, número y tamaño del tumor / tumores antes del tratamiento

**2. Información** adicional recomendable:

- ▶ Presencia y tipo de marcadores (clips, tatuaje...)
- ▶ Afectación de piel y/o pared torácica antes del tratamiento
- ▶ Estado ganglionar antes del tratamiento
- ▶ Grado de respuesta clínica / radiológica
- ▶ Características del tumor primario (tipo, grado histológico, RE, RP, HER2, Ki67)

### 5.4. Valoración de estudio inmunohistoquímico y molecular

[Ver anexo V.](#) <sup>79,80,81,82</sup>

Los hospitales deberán realizar estudio inmunohistoquímico de HER2 siguiendo las recomendaciones de SEAP y SEOM.<sup>83</sup>

Los hospitales que dispongan de FISH / CISH / SISH determinarán si existe amplificación de HER2 en los casos dudosos por inmunohistoquímica.



## 6. DIAGNÓSTICO EN MEDICINA NUCLEAR

En los últimos años la Medicina Nuclear ha incorporado nuevas técnicas que pueden jugar un papel importante en el diagnóstico, manejo terapéutico y pronóstico en el cáncer de mama. Este desarrollo se ha debido a la aparición de nuevos radiotrazadores (compuestos marcados con isótopos radioactivos), que son capaces de localizar anatómicamente el lugar de la lesión, aportar parámetros funcionales del tumor y tener un valor en la decisión terapéutica. Paralelamente a la aparición de nuevos trazadores se ha producido un gran avance con la mejora en el equipamiento tecnológico, con nuevos sistemas de detección y procesado de imágenes. Concretamente nos centraremos en la detección del ganglio centinela mediante linfogammagrafía y rastreo intraoperatorio con sonda de captación y en la tomografía por emisión de positrones (PET), haciendo además una breve mención a la gammagrafía ósea.

### 6.1. Ganglio Centinela

#### 6.1.1. Biopsia selectiva de ganglio centinela

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)<sup>65,85,86,87,88,90</sup> es una técnica que, en el cáncer de mama, ha permitido aumentar la tasa de cirugía conservadora axilar y evitar linfadenectomías innecesarias, siendo el procedimiento indicado para la estadificación regional del cáncer de mama en estadios precoces, dado que permite establecer la extensión linfática de la enfermedad con mayor exactitud que la linfadenectomía axilar convencional (detección de micrometástasis, identificación de drenajes no habituales) y, además, conlleva menor morbilidad.<sup>88</sup>

Esta técnica se basa en que el principal drenaje linfático de la mama se produce en los ganglios linfáticos axilares, el primero de los cuales se conoce como ganglio centinela. Este se localiza habitualmente en el nivel I, pero puede localizarse en el nivel II, III, intramamario, interpectoral de Rotter, la mamaria interna o supraclavicular.

#### Indicaciones

- ▶ Estadios T1 y T2 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede) negativa. En algunas guías clínicas incluyen ya estadios T3, aunque en este caso con bajo nivel de evidencia.

- ▶ Carcinoma ductal *in situ* (CDIS), podemos diferenciar dos situaciones:

Pacientes que vayan a ser sometidas a mastectomía pueden ser candidatas a BSGC ya que si se encontrara enfermedad infiltrante en la pieza quirúrgica no sería posible hacer GC en un 2º tiempo (se necesita una mama intacta con sus plexos linfáticos para inyectar el radiotrazador).

En casos de cirugía conservadora se recomienda considerar la BSGC si existe alto riesgo de ganglios positivos: enfermedad extensa (mayor de 5 cm), alto grado, comedonecrosis, masa palpable, fuerte sospecha de enfermedad invasiva basada en las técnicas de imagen o microinvasiva documentada en la biopsia. En cualquier caso, si se hace tumorectomía y se demuestra infiltración de la pieza, se puede realizar BSGC en un 2º tiempo.

- ▶ Neoadyuvancia:
  - Si la axila es clínica y radiológicamente negativa, la BSGC se puede realizar antes o después de la neoadyuvancia.
  - Si la BAG o PAAF de axila es positiva, se debe reestadificar después de neoadyuvar, si la axila sigue siendo positiva está indicado realizar vaciamiento axilar (VAX). En la actualidad, diversos grupos de trabajo reevalúan la axila y si existe respuesta a nivel axilar, se realiza el ganglio centinela y según el resultado se procede o no a la linfadenectomía axilar. En estos casos se recomienda emplear la doble técnica para identificar el ganglio centinela e identificar al menos 2 centinelas. En estos casos la tasa de falsos negativos registrada puede ser del 10%.<sup>65,84,89</sup>
- ▶ Multifocalidad y multicentricidad: son indicaciones aceptables.
- ▶ Cirugía axilar o mamaria previa:
  - Biopsia escisional: no contraindica la BSGC siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
  - Cirugía plástica de aumento o reducción previa: no existe evidencia para contraindicarla.
  - Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma: no existe evidencia para contraindicar una nueva BSGC pero se aconseja valorar cada caso individualmente.
- ▶ Embarazo: el uso de radiocoloides es seguro durante el embarazo utilizando la mínima dosis posible y el mismo día de la cirugía. Está contraindicado el uso de cualquier colorante vital.
- ▶ Carcinoma de mama en varón: indicado si se utilizan los mismos criterios de inclusión y exclusión que en las mujeres.
- ▶ La obesidad y la edad avanzada no suponen una contraindicación en ningún caso aunque debe tenerse en consideración que la posibilidad de localizar correctamente el GC disminuye al aumentar la edad y el índice de masa corporal (IMC).

### Contraindicaciones absolutas

- ▶ Sospecha de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.
- ▶ Carcinoma inflamatorio por su alta tasa de falsos negativos.
- ▶ Carcinoma localmente avanzado si existe afectación ganglionar.
- ▶ Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy.

### Técnica

- ▶ No existe homogeneidad<sup>65,85</sup> respecto a la técnica de inyección del radiotrazador y en muchos centros se utilizan diferentes vías dependiendo de la localización del tumor.
- ▶ Es imprescindible el uso de radiotrazador y la linfogammagrafía y está totalmente desaconsejado el uso exclusivo de colorante.
- ▶ Es aceptable utilizar la técnica mixta (trazador isotópico más colorante), en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogammagrafía preoperatoria.

- ▶ El colorante (2 cm<sup>3</sup>) se inyecta, cuando la paciente está anestesiada y monitorizada a fin de controlar cualquier reacción anafiláctica, vía subareolar, subcutánea, intradérmica o peritumoral, realizando posterior masaje de la mama.

En los casos en que esté indicada la realización del ganglio centinela, la inyección del radioisótopo se realizará:

**PERITUMORAL:**

- ▶ Lesiones claramente palpables

**INTRATUMORAL / PERITUMORAL CON LOCALIZACION RADIOLOGICA:**

- ▶ Lesiones no palpables en las que la indicación quirúrgica sea tumorectomía guiada con arpón.

**PERIAREOLAR:**

- ▶ Lesiones no palpables en las que no es factible la localización radiológica con guía ECO / estereotáxica
- ▶ Tumores multifocales / multicéntricos
- ▶ CIS (de alto grado, o que tengan indicación de mastectomía)
- ▶ Biopsia escisional previa
- ▶ Lesiones palpables y no palpables de localización alta (CSE, UCS) en las que el GC pudiera quedar oculto por la proximidad de la actividad inyectada en el tumor.
- ▶ Pacientes en las que existe riesgo de no visualizar el GC en la linfogammagrafía y se ha demostrado una menor tasa de identificación si se hace una inyección profunda:
  - mamas muy grandes
  - obesidad, IMC elevado
  - edad >70 años

Es imprescindible la realización preoperatoria de una linfogammagrafía con la finalidad de confirmar la migración, identificar el número de ganglios centinelas y evidenciar drenajes extraaxilares. En caso de no observar migración y no visualizar el drenaje, se recomienda la reinyección del trazador el mismo día, con cualquiera de las técnicas citadas.

Se considera **ganglio centinela** (GC), desde el **punto de vista de Medicina Nuclear**, al ganglio o ganglios detectables en la linfogammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático. Se consideran **ganglios secundarios o accesorios** aquéllos que presentan una captación del trazador en la línea de progresión linfática desde el GC, habitualmente con menor actividad claramente diferenciada.

Se considera como **GC en el acto quirúrgico**, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente. Se considera **ganglio secundario o accesorio** aquél identificado o no, previamente en la linfogammagrafía, que tenga una actividad significativamente menor en la misma área de drenaje del GC.

Se recomienda concluir la intervención de la BSGC con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables susceptibles de ser biopsiadas.

## Ganglios extraaxilares

**MAMARIA INTERNA (MI):** la linfogammagrafía puede identificar ganglios en MI en un 30% de los casos, según la técnica de inyección utilizada, la localización y tamaño del tumor. Son más frecuentes en tumores de cuadrantes internos y mayores de 2 cm.

El manejo quirúrgico de los ganglios de MI es controvertido y no existe consenso sobre la necesidad de researlos cuando se visualiza en la gammagrafía (NCCN, ASCO, SESP).

**GANGLIOS INTRAMAMARIOS:** a veces se pueden visualizar estos ganglios en la linfogammagrafía. Si el ganglio intramamario es positivo puede tener el mismo valor pronóstico que un ganglio axilar positivo respecto al estadio y debería considerarse la posibilidad de VAX.

Recomendaciones	NE	GR
La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección en la estadificación axilar del cáncer de mama en estadios iniciales, siendo imprescindible la valoración clínica, ecográfica y patológica, si procede, de la axila previamente a establecer la indicación de GC.	II	A
Es recomendable que la BSGC se realice por un equipo entrenado y con experiencia.	II	A

## 6.2. PET

### Uso clínico del PET/CT en cáncer de mama

Dentro de los métodos diagnósticos por imagen para la valoración del cáncer de mama se encuentran la mamografía, el ultrasonido y la resonancia magnética. Hay que sumar a éstos los estudios de Medicina Nuclear, entre los que destaca el PET/CT (tomografía por emisión de positrones). [91.92.93.94.95.96.97.98.99.100.101.102.103.104](#)

En pacientes con cáncer de mama, el sistema TNM describe la extensión de la carga tumoral. La presencia de enfermedad ganglionar locorregional ha documentado su importancia pronóstica. Por lo tanto, la evaluación de los ganglios linfáticos regionales es una prioridad en la estadificación clínica y quirúrgica. Pero otros factores afectan el pronóstico del cáncer de mama, como son la ubicación, tamaño del tumor primario, estado de los receptores hormonales y el sitio de metástasis a distancia.

Las guías NCCN en cáncer de mama, no recomiendan hacer una estadificación sistémica con el PET/CT en estadios tempranos (I y II), a menos que presenten signos o síntomas de enfermedad a distancia. En el cáncer de mama localmente avanzado (estadio III) se recomienda realizar TC de tórax y abdomen con contraste, y en estadio IV se recomienda TC con contraste de tórax y abdomen, gammagrafía ósea (categoría 2B) y RM cerebral si hay sospecha de afectación del sistema nervioso central.

Pero desde el año 2002 se autorizó la PET/CT por Medicare en la estadificación cuando hay metástasis a distancia y también en la reestadificación cuando se sospecha recurrencia locorregional.

Como ya se ha dicho, la evaluación del estado ganglionar se realiza utilizando la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela para la identificación del primer relevo ganglionar y la toma de biopsia.

Respecto a la estadificación sistémica, la PET/CT tiene un papel importante en la documentación de la infiltración detectando afectaciones tanto visceral como ósea en un solo estudio, la PET/CT es superior a los métodos de imagen convencionales en la detección de metástasis a distancia. Hay que señalar que la PET/CT-FDG tiene mayor sensibilidad para detectar lesiones óseas líticas comparadas con las blásticas, que muchas veces no captan FDG.

Respecto a la recurrencia locorregional ésta se presenta entre el 7 y el 30% de los/las pacientes con cáncer de mama; su detección clínica está limitada por los cambios postratamiento y son difíciles de identificar por algunos métodos de diagnóstico convencional. El valor adicional de la PET/CT mejora las técnicas morfológicas mostrando una sensibilidad y especificidad de 97 y 91% respectivamente.

### Estadificación prequirúrgica

#### PET/CT 18F-FDG y cáncer de Mama

##### 1. Diagnóstico:

Cuando se sospeche un cáncer oculto de mama y no se evidencie patología con los estudios radiológicos habituales (mamografía, ecografía, resonancia magnética), puede ser recomendable la realización de una FDG PET/TC, aunque tiene baja resolución espacial para identificar lesiones de pequeño tamaño.

Útil en detección de enfermedad múltiple: Sensibilidad= 63-100% y Especificidad= 73-100%

##### 2. Estadificación :

- ▶ Fallo en diagnóstico de lesiones pequeñas: no recomendado de rutina para estadificación axilar
- ▶ Ventajas:
  - Capaz de identificar afectación ganglionar en cadena mamaria interna y región supraclavicular, dependiendo de grado de avidéz glicídica del tumor (agresividad e índice proliferativo)
  - Detección de metástasis a distancia, con la ventaja de que en una única exploración se incluye el cuerpo completo. La FDG PET/TC es más sensible que el resto de técnicas diagnósticas convencionales en la detección de enfermedad adenopática extra-axilar y a distancia, sobre-estadificando de forma correcta hasta el 30% de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. (Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

## Diagnóstico de recurrencia

### PET-CT EN RE- ESTADIFICACIÓN

- ▶ Sensibilidad 97% y especificidad 82% para diagnóstico de recurrencias locorregionales en pared torácica y ganglios supraclaviculares.
- ▶ Detección metástasis en plexo braquial (1% de las metástasis): Mejor método diagnóstico.
- ▶ Diferencia tumor viable vs cambios post-radioterapia.
- ▶ Útil en elevación marcadores (CA 15-3).
- ▶ Superior a gammagrafía ósea en detección de lesiones óseas líticas e intramedulares.
- ▶ Desventaja: metástasis óseas osteoblásticas.

### 6.3. Gammagrafía

La gammagrafía ósea es, dentro de los servicios de medicina nuclear, una de las técnicas fundamentales, tanto por el número de exploraciones que se realizan como por su trascendencia en el pronóstico de los/las pacientes que se estudian, concretamente aquellos con posibilidad de desarrollo de metástasis óseas de un tumor primario ya conocido.

Son muchas las pacientes con cáncer de mama que se someten a revisiones mediante gammagrafía ósea aunque las guías clínicas no recomiendan su realización de forma rutinaria en el seguimiento de pacientes asintomáticas y/o sin datos clínicos sugestivos de recurrencia.

## 7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA

En la cirugía del cáncer de mama, debemos considerar la cirugía de la propia glándula mamaria y la de su drenaje linfático.

En las últimas décadas, el tratamiento quirúrgico locorregional ha estado orientado hacia la conservación de la mama y el tejido linfático ganglionar axilar, sin olvidar que la intencionalidad de la cirugía, siempre debe ser radical, consiguiendo la extirpación de la enfermedad locorregional, y en la actualidad no debemos olvidar unir a esto un buen resultado estético.

Por ello vamos a dividir el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en 2 apartados, cirugía de la mama y cirugía de la axila.

### 7.1. Cirugía de la glándula mamaria

El tipo de tratamiento quirúrgico sobre la mama depende fundamentalmente de su estadificación, de la relación del tamaño mama-tumor y de la existencia de lesiones multifocales o multicéntricas.

#### 7.1.1. Cirugía conservadora

El tratamiento quirúrgico conservador persigue el control local de la enfermedad, obtener la máxima información oncológica con un resultado estético satisfactorio.

Esta opción quirúrgica siempre conlleva radioterapia postoperatoria, es un requisito que reduce significativamente el riesgo de recidiva local y siempre debe ser aceptado por la paciente.

La cirugía conservadora es tributaria de Cirugía Mayor Ambulatoria, siempre y cuando la paciente cumpla criterios para entrar en dicho programa (capítulo 8).

Los **criterios** para considerar el tratamiento conservador incluyen:

- ▶ El tamaño y la ubicación del tumor.
- ▶ Su extensión por mamografía.
- ▶ El tamaño de la mama.
- ▶ La edad de la paciente.
- ▶ La preferencia de la paciente en cuanto a las opciones terapéuticas.

#### Objetivos

- ▶ Obtener un control local con una tasa de recidivas que no debe ser superior al 1% anual.
- ▶ Conseguir un resultado estético óptimo conservando una mama tan normal como sea posible en su forma, volumen, consistencia, sensibilidad y simetría en relación a la otra.

## Indicaciones

- ▶ Tumores T1-T2, únicos o en casos seleccionados con multifocalidad, valorando que la relación volumen tumoral / volumen mamario sea estéticamente aceptable (técnicas oncoplasticas).
- ▶ En tumores de mayor tamaño o de crecimiento rápido, es posible tras obtener respuesta con el tratamiento sistémico primario.
- ▶ Todos los tipos histológicos pueden beneficiarse del tratamiento conservador.
- ▶ Aceptación de la paciente, previamente informada, de la necesidad de tratamiento y seguimiento posterior.
- ▶ Posibilidad de tratamiento radioterápico.

## Contraindicaciones

### Absolutas

- ▶ Rechazo de la paciente.
- ▶ Microcalcificaciones difusas de aspecto maligno.
- ▶ Márgenes de resección positivos en los que se ha realizado reescisión y persisten focos de tumor.
- ▶ Imposibilidad de dar radioterapia y/o seguimiento adecuado

### Relativas

- ▶ Multicentricidad (dos o más tumores en cuadrantes separados). Valoración individualizada de cada caso.
- ▶ Contraindicación de radioterapia por enfermedad activa del tejido conectivo afectando piel, especialmente esclerodermia y lupus.
- ▶ Embarazo. Se puede realizar cirugía conservadora del cáncer de mama en el 3<sup>er</sup> trimestre, demorando la radioterapia para después del parto.
- ▶ Multifocalidad sin resultado cosmético aceptable.
- ▶ Historia previa de radioterapia en la mama. Valoración individualizada dentro de un comité multidisciplinar.

## Técnicas quirúrgicas

- ▶ Tipos:
  - Tumorectomía: extirpación de la lesión con margen adecuado.
  - Segmentectomía: exéresis de un segmento amplio.
  - Cuadrantectomía: incluye la extirpación con segmento de piel.
- ▶ Incisión sobre el tumor: la incisión debe ser curvilínea en la parte superior de la mama y radial en la mitad inferior para conseguir un mejor resultado estético.

No es necesaria la extirpación de la piel, salvo en tumores muy superficiales, ni de la trayectoria de agujas o arpones.

Debe conservarse la grasa subcutánea y evitar la realización de colgajos o tunelizaciones que puedan dar lugar a hematomas y alterar el contorno mamario, con lo que se pierde el resultado estético.



- ▶ Marcaje de la pieza: se marca para orientación del/de la patólogo/a, debiendo ir señalados al menos tres bordes de la pieza.
- ▶ Margen de seguridad: se aconseja un margen macroscópico entre el tumor y el borde de la pieza de 2 a 5 mm, si bien en el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) conviene considerar la característica discontinuidad de la lesión y reseca más ampliamente.
- ▶ Marcaje del lecho tumoral: con clips para orientar el tratamiento con radioterapia.
- ▶ Hemostasia: debe ser meticulosa para evitar en lo posible la colocación de drenajes que puedan producir retracciones y precisar mayor dosis de radiación en la piel, lo que dará lugar a peores resultados estéticos.

### Indicaciones de la reescisión (ampliación)

La reescisión se realiza cuando el margen de resección no es satisfactorio. Se realiza en el mismo acto quirúrgico, si el borde está afectado macroscópicamente o microscópicamente en caso de biopsia intraoperatoria o de forma diferida tras estudio histopatológico.

- ▶ Indicación absoluta: presencia de márgenes afectados por tumor infiltrante o carcinoma ductal *in situ*, pero no si se trata de un foco de carcinoma lobulillar *in situ*. El nuevo borde quirúrgico debe de ser marcado.
- ▶ Indicación relativa: en presencia de microcalcificaciones residuales en la mamografía posquirúrgica próximas a la tumorectomía.

Dada la dificultad de localizar los eventuales márgenes afectados para una reescisión diferida tras realizar técnicas oncoplasticas, si se opta por estas técnicas debe asegurarse que los márgenes están libres con estudio anatomopatológico intraoperatorio.

### 7.1.2. Mastectomía

Consiste en la exéresis de la glándula mamaria. Esta opción terapéutica está indicada cuando no es posible el control locorregional de la enfermedad con buenos resultados estéticos mediante la cirugía conservadora.

El **objetivo** de la mastectomía es eliminar masa tumoral y el tejido glandular restante, con el fin de evitar la recurrencia.

La **técnica** consiste en la exéresis de toda la glándula mamaria incluyendo piel y complejo areola pezón. Puede ir asociada a la realización del ganglio centinela o linfadenectomía axilar (indicaciones en cirugía de la axila, apartado 7.2). Cuando se acompaña de linfadenectomía axilar recibe el nombre de mastectomía radical modificada.

#### Indicaciones

- ▶ Carcinoma intraductal extenso.
- ▶ Tumor multicéntrico o multifocal.
- ▶ Relación inadecuada tamaño de la mama / tamaño del tumor.
- ▶ Radioterapia previa o enfermedades del colágeno que contraindiquen la cirugía conservadora.
- ▶ Cáncer localmente avanzado, no candidato a quimioterapia neoadyuvante.
- ▶ Cirugía de rescate por recidiva local tras tratamiento conservador.

- ▶ Estadios T4b, con ulceración de la piel y en estadios IV, enfermedad metastásica y excepcionalmente cuando existan lesiones dolorosas o ulceradas, como tratamiento paliativo.
- ▶ Elección de la paciente.

### Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones a la mastectomía son la afectación del estado general que imposibilite la cirugía y el rechazo de la paciente.

## 7.2. Cirugía de la axila

### 7.2.1. Biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)

El estado ganglionar es un importante factor pronóstico y se debe tener en cuenta para elegir la correcta estrategia terapéutica. La biopsia selectiva del ganglio centinela se ha convertido en el patrón oro para la estadificación del cáncer de mama (indicaciones en el capítulo 6, diagnóstico en Medicina Nuclear).

Se realiza una incisión en la axila de forma que se pueda utilizar la incisión ampliándola si hubiera que realizar una linfadenectomía.

### 7.2.2. Linfadenectomía axilar

Las **indicaciones** son:

- A.** Cuando está contraindicado realizar biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC):
  - ▶ Axila clínica, radiológica y al menos citología positiva.
  - ▶ Carcinoma inflamatorio.
  - ▶ Carcinoma localmente avanzado con afectación axilar.
  - ▶ Radioterapia axilar previa >50 Gy.
- B.** Cuando se realiza BSGC
  - ▶ Si al realizar la técnica del centinela, no se produce migración del marcador o resulta imposible localizarlo durante la cirugía.
  - ▶ El resultado del análisis del ganglio centinela resulta positivo para macrometástasis. En la afectación solo por células tumorales aisladas o micrometástasis no está indicada la linfadenectomía axilar, independientemente del tipo de cirugía sobre la mama.
  - ▶ Las guías NCCN de 2019 (según criterios del ensayo ACOSOGZ0011), en caso de 1-2 ganglios centinelas positivos consideran la posibilidad de no realizar linfadenectomía, siempre y cuando se cumplan todos los siguientes criterios:
    1. T1-T2.
    2. 1-2 ganglios centinelas positivos.
    3. Cirugía conservadora de la mama.

4. Planificada Radioterapia completa de la mama.

5. No neoadyuvancia.

En los centros en los que se realiza el análisis del ganglio centinela mediante la técnica OSNA, se está comenzando a hacer referencia a la "carga tumoral total" y no realizar linfadenectomía si esta es menor de 15.000, dentro del ensayo clínico OPTIMAL.

6. En caso de neoadyuvancia.

En las pacientes con axila positiva al inicio del tratamiento neoadyuvante, se debe reevaluar la axila. En el caso de respuesta se recomienda valorar cada caso individualmente y preferentemente dentro de un Comité Multidisciplinar para realizar el ganglio centinela. Actualmente los resultados son controvertidos.

Respecto a la **técnica** de la linfadenectomía axilar la incisión debe ser, en general, curvilínea en el borde inferior del vello axilar, entre el borde externo del pectoral mayor y el borde anterior del dorsal ancho. Puede ser paralela al borde externo del pectoral mayor cuando se plantea una única incisión en los tumores de la cola de la mama.

Los colgajos cutáneos deben de ser gruesos, incluyendo la piel y unos 5 mm de tejido celular subcutáneo, para mantener una buena vascularización.

La linfadenectomía debe incluir al menos los niveles I y II y se acepta que se deben obtener al menos 10 ganglios linfáticos para considerarla correcta.

Las principales **complicaciones** de la cirugía de la axila son:

- ▶ Seroma. Es frecuente, numerosos estudios han intentado valorar la manera de reducir el drenaje, ninguno concluyente.
- ▶ Infecciones (2,9 a 15%). El uso de antibiótico preoperatorio, en pacientes que se les va a realizar linfadenectomía, reduce el riesgo de infección.
- ▶ Linfedema (capítulo 14).
- ▶ Lesiones neurovasculares y del plexo braquial.

### 7.3. Cirugía reconstructiva

Consiste en la restitución de la mama tras mastectomía o cirugía conservadora (restitución total o parcial) y la prevención o el tratamiento de las secuelas después de los distintos tratamientos oncológicos, incluyendo también la simetrización de la otra mama y la confección del complejo areola-pezones (CAP).

El **objetivo** de la reconstrucción mamaria es preservar o devolver la imagen corporal de la mujer, aportando con ello bienestar físico y psíquico. Se trata de crear una mama lo más parecida a la perdida, incluso mejorada, dosificando convenientemente los parámetros que la determinan, como son la superficie, volumen, contorno, textura, sensibilidad y simetría.

### 7.3.1. Tiempos de reconstrucción mamaria

#### Inmediata

Se realiza en el mismo acto de la mastectomía. Las **indicaciones** son:

- ▶ Tumores T1 y T2 con ganglios negativos, en los que se haya descartado por cualquier razón la cirugía conservadora y que no se piense que vayan a precisar, por la clínica y estudios radiológicos, tratamiento con radioterapia.
- ▶ Carcinomas intraductales extensos o multifocales.
- ▶ Mastectomía simple bilateral profiláctica en pacientes portadoras de la mutación del gen BRCA y valorándose individualmente en casos de alto riesgo sin ser portadoras.
- ▶ Pacientes con contraindicación de radioterapia.

En cualquiera de estos supuestos no puede existir enfermedad oncológica residual ni metastásica.

Las **contraindicaciones** son:

- ▶ Edad mayor de 65 años.
- ▶ Índice de masa corporal mayor de 30.
- ▶ Patologías asociadas de riesgo.
- ▶ Hábitos que contraindiquen la cirugía de elección: alcohol, tabaco, otras dependencias...
- ▶ Rechazo de la paciente.
- ▶ Psicopatología grave.
- ▶ Expectativas de la paciente fuera de la realidad.

Se valorarán estas contraindicaciones de forma individualizada, sin ser supuestos completamente rígidos.

#### Diferida o secundaria

Se realiza meses o años después del tratamiento local y una vez concluido, si existió, tratamiento adyuvante.

Actualmente no está consensuada la necesidad de esperar un tiempo definido tras el tratamiento primario para realizar la reconstrucción, se valorarán los casos individualmente.

En las **indicaciones** hay que considerar que la posibilidad de reconstruirse debe ofrecerse a todas las mujeres que hayan sido tratadas con técnicas quirúrgicas, con o sin tratamientos complementarios, por padecer un cáncer de mama.

La única **contraindicación** existente es el expreso deseo de la paciente de no ser reconstruida.

### 7.3.2. Técnicas de reconstrucción mamaria

Los procedimientos quirúrgicos son iguales para la reconstrucción inmediata y diferida. Existen tres variantes:

- ▶ Técnicas heterólogas: reconstrucción con material protésico (implantes mamarios).
- ▶ Técnicas autólogas: reconstrucción con tejidos de la propia paciente.
- ▶ Reconstrucción mixta: cuando se utilizan los dos métodos anteriores conjuntamente.

#### Técnicas heterólogas

Comprende el conjunto de técnicas quirúrgicas que permite la creación de una neomama mediante el uso de prótesis. Son las más sencillas y las que precisan menor tiempo quirúrgico. Generalmente no producen cicatrices accesorias.

Las **indicaciones** son mamas pequeñas y medianas, con piel de tórax abundante y de buena calidad.

Tiene como **contraindicaciones**:

- ▶ Mala calidad de los tejidos locales: fibrosis, úlceras, escasa elasticidad, otros estigmas de radioterapia.
- ▶ Enfermedades del colágeno.
- ▶ Son contraindicaciones relativas, los fracasos anteriores de reconstrucción con esta técnica o el no deseo de simetrización por parte de la paciente.

Hay dos **tipos** de técnicas heterólogas:

- ▶ Reconstrucción con prótesis en un tiempo.

Consiste en la creación de una neomama mediante la colocación de una prótesis de suero o gel de silicona en posición subcutánea o preferentemente submuscular sin expansión previa.

Tiene la ventaja de permitir la reconstrucción mamaria en un solo tiempo quirúrgico.

Escasas indicaciones: reconstrucción de una mama pequeña con excelente calidad de tejidos blandos residuales.

El reciente uso de matrices dérmicas acelulares (ADM) usadas para completar la cobertura muscular del implante o bien para cubrir completamente dicho implante y situarlo directamente bajo los colgajos cutáneos, parecen ofrecer resultados prometedores para este tipo de reconstrucción en un solo tiempo.

- ▶ Reconstrucción con expansor y prótesis.

Consiste en la creación de una neomama mediante dos tiempos quirúrgico. Un primer tiempo quirúrgico en el que se coloca una prótesis expansora en posición generalmente submuscular. Hinchado semanal o quincenal de dicho expansor en régimen ambulatorio y en ambiente estéril, hasta conseguir el volumen deseado o superior.

Un segundo tiempo quirúrgico en el que se sustituye la prótesis expansora por una prótesis definitiva generalmente de gel de silicona.

## Técnicas autólogas

Constituyen un conjunto de técnicas dedicadas a la creación de una mama mediante la transposición de tejidos de la propia paciente.

Está **indicada** cuando hay:

- ▶ Mala calidad de los tejidos locales: fibrosis, úlceras, escasa elasticidad, otros estigmas de radioterapia.
- ▶ Rechazo de la paciente al uso de prótesis o deseo expreso de reconstrucción con esta "técnica".

Se **contraindica** en:

- ▶ Patología previa que desaconseje intervenciones quirúrgicas complejas.
- ▶ Fumadoras (debe suspenderse el tabaco al menos 3 meses antes de la intervención).
- ▶ Índice de masa corporal por encima de 30.
- ▶ Edad por encima de los 70 años (si bien se valorarán los casos individualmente).

Los **tipos** de técnicas autólogas son:

### ▶ **Técnicas basadas en el uso de colgajos**

Existen múltiples colgajos descritos, de los cuales los más frecuentemente usados son:

#### **1. Colgajos de tejido abdominal (TRAM / DIEP)**

Es la transposición de piel y grasa de la pared abdominal baja, de forma pediculada o generalmente mediante técnicas microquirúrgicas (autotrasplante libre).

Es frecuentemente la técnica de reconstrucción autóloga de elección, por el gran volumen que aporta y generalmente el beneficio estético obtenido en la zona dadora del abdomen.

#### **2. Colgajo musculocutáneo de dorsal ancho**

Es la transposición de piel y grasa de la espalda pediculada en el músculo dorsal ancho y los vasos toracodorsales.

Es una técnica sencilla que no necesita habilidades microquirúrgicas. Con mucha frecuencia es necesario completar el volumen con otras técnicas.

Su principal inconveniente es la secuela estética de la zona dadora (cicatriz en espalda).

Generalmente de elección cuando hay alguna contraindicación para técnicas microquirúrgicas o como rescate de las mismas.

### **3. Colgajos de la cara interna o posterior del muslo (TMG / PAP)**

Es la trasposición de piel y grasa de la región interna del muslo vascularizada a través del músculo gracilis (TUG) o por perforantes directas de la arteria femoral profunda (PAP).

Precisan de suturas microquirúrgicas.

Aportan menor volumen que el tejido abdominal y habitualmente el tejido aportado cuenta con bastante pigmentación.

Se indica generalmente cuando no es posible utilizar los tejidos abdominales en una reconstrucción microquirúrgica.

Posiblemente la reconstrucción bilateral de mamas pequeñas / medianas sea su principal indicación.

### **4. Colgajos glúteos (SGAP / IGAP)**

Es la trasposición de piel y grasa de la región glútea también mediante técnicas microquirúrgicas. Generalmente es otra alternativa de colgajo libre cuando no es posible utilizar los tejidos abdominales.

Sus principales inconvenientes son: las dificultades técnicas en la extracción de un colgajo que además cuenta con un pedículo corto, así como las secuelas estéticas importantes en la región glútea.

#### **► Técnicas basadas en la infiltración o relleno graso (lipofilling)**

Consisten en la obtención de grasa de distintas zonas dadoras del cuerpo (abdomen, flancos, área de caderas, cara interna de muslos, etc.) por métodos de liposucción, y tras un centrifugado y preparación adecuada de dicha grasa, inyección de la misma en la zona a reconstruir.

Es un proceso lento, laborioso y con varias jornadas quirúrgicas para afinar resultados, a priori difíciles de predecir.

Especialmente indicadas en algunos casos de pacientes radiadas en las que no es posible hacer un colgajo al uso, favoreciendo posteriormente con ello la posibilidad de poder hacer una reconstrucción protésica.

#### **Técnicas mixtas**

Suponen la combinación de un implante con cualquiera de las dos técnicas autólogas descritas (colgajo o relleno graso).

Muy frecuentemente usadas en el caso de reconstrucción con colgajo dorsal ancho, donde con frecuencia se usan implantes que aporten volumen a la reconstrucción.

Uso prometedor en mamas radiadas donde tras un proceso de lipofilling es posible colocar un implante.

### Otras técnicas complementarias

- ▶ Cirugía de simetrización (aumento, reducción o pexia de la mama contralateral).
- ▶ Remodelado de la neomama.
- ▶ Tratamiento de secuelas cicatriciales.
- ▶ Reconstrucción del complejo areola-pezones (CAP): se realiza mediante intervención quirúrgica ambulatoria y con anestesia local.
  - El pezón se reconstruye mediante la utilización de colgajos locales (múltiples técnicas).
  - La areola se puede reconstruir mediante injertos de piel total obtenidos generalmente de la región inguinal o de resección de cicatrices hiperpigmentadas y también mediante tatuaje.

## 7.4. Cirugía oncoplástica mamaria

Permite conservar la mama en los casos en los que se prevé un deterioro estético, mejorando la resección oncológica del tumor según el tipo de mama.<sup>105</sup> Los resultados a largo plazo de la cirugía oncoplástica son comparables o superiores a la cirugía conservadora de la mama convencional.<sup>105</sup>

Entre los objetivos de esta modalidad quirúrgica están:<sup>105</sup>

- ▶ La prevención de las deformidades mamarias, tras una resección amplia de tejido glandular mediante la remodelación con el tejido mamario adyacente.
- ▶ Mejorar el resultado de la radioterapia en las mamas ptósicas, péndulas y macromastias, ya que permite una reducción del volumen de la nueva mama y aumenta la fijación a la pared torácica, aspectos técnicos que permiten mejorar la planificación de los campos tangenciales.
- ▶ Mejorar la imagen corporal de la paciente mediante la simetrización del volumen y la altura mamaria.

### 7.4.1. Aspectos técnicos de la cirugía oncoplástica

Identificación de las localizaciones de riesgo para la aparición de deformidades.<sup>106</sup>

En la elección del procedimiento quirúrgico se tendrá en cuenta:<sup>106</sup> el *tamaño tumoral* (puede cambiar con la neoadyuvancia), el *tamaño mamario* (proporción adecuada entre el tamaño tumoral y mamario), la *localización del tumor* (impacto estético en el contorno mamario).

Planificación de las técnicas oncoplásticas:<sup>106</sup>

- a) Elaboración del patrón de resección.
- b) Exéresis del patrón: elemento oncológico fundamental.
- c) Movilización del CAP.
- d) Remodelación mamaria.
- e) Simetrización contralateral: si la paciente acepta.



Es necesario un volumen mínimo para realizar la escisión tumoral y la remodelación mamaria, lo que excluye las mamas de pequeño tamaño. Existen siete patrones básicos para planificar la conservación mamaria mediante un procedimiento oncoplástico:<sup>107</sup>

- ▶ **Mamoplastia vertical de pedículo superior con doble rama.** Es una resección del polo inferior mamario. Técnica de elección para mejorar la radioterapia postoperatoria en mujeres con mamas voluminosas. Para tumores localizados en el polo inferior mamario, entre las 4 y 8 horarias.
- ▶ **Mamoplastia vertical del pedículo superior con rama única.** Exéresis de la parte media del polo inferior mamario. Técnica apropiada para mamas medianas y pequeñas y tumores localizados en la unión de cuadrantes inferiores.
- ▶ **Mamoplastia vertical del pedículo inferior.** Exéresis del polo inferior mamario preservando un pedículo vertical inferior que irriga el CAP. Técnica apropiada para mamas muy voluminosas y ptósicas que requieren gran movilización del CAP. Apropiada para tumores situados en los cuadrantes lateral y medial del polo inferior así como cuadrantes lateral y medio del polo superior y unión de cuadrantes superiores a pocos centímetros del CAP.
- ▶ **Mamoplastia horizontal.** Exéresis del polo superior mamario a partir de un patrón de "alas de murciélago", para tumores situados entre las 8 y 4 horarias.
- ▶ **Mamoplastia lateral.** Resección lateral de la mama. Para tumores situados en los cuadrantes externos, alejados del CAP.
- ▶ **Mamoplastia de rotación inferior.** Movilización y rotación de un colgajo de la porción lateral e inferior de la mama. Para tumores de la unión de cuadrantes internos e inferointerno.
- ▶ **Mamoplastia circular o round-block.** Para lesiones próximas al CAP. La incisión se oculta en los bordes de la areola.

#### 7.4.2. Indicaciones

1. Resección tumoral que supera el 20% del volumen mamario.<sup>105</sup>
2. Localización del tumor en segmentos mamarios donde la extirpación local causará un defecto estético previsible que puede ser prevenido con el procedimiento oncoplástico.<sup>108,109,110</sup> Las localizaciones de riesgo son las siguientes:
  - ▶ Polo inferior mamario.
  - ▶ Cuadrante superointerno.
  - ▶ Segmento lateral de la mama.
  - ▶ Áreas yuxtaareolares.
3. Resecciones multifocales o multicéntricas.<sup>111,112,113,114</sup>

El perfil tumoral con más garantía de éxito es en tumores multifocales o multicéntricos, triple negativos, con sobreexpresión del HER2 o alto índice proliferativo, ya que presentan mejor respuesta a la neoadyuvancia.<sup>105</sup>

Sin embargo, otros tumores multicéntricos o multifocales con alto componente *in situ*, o luminal A, o carcinoma lobulillar infiltrante, tienen mala respuesta a la neoadyuvancia y, por tanto, son malos candidatos a este tipo de cirugía conservadora. Tampoco son aptos para ella, las pacientes con microcalcificaciones extensas.<sup>105</sup>

4. Macromastia / Gigantomastia. Las características anatómicas de la mama son importantes para la planificación de los campos tangenciales de la radioterapia en el tratamiento conservador. Las mujeres con mamas voluminosas y péndulas constituyen un grupo de elevado riesgo de toxicidad por irradiación mamaria.<sup>105</sup> La mamoplastia vertical es el procedimiento de elección.<sup>115</sup>
5. Asimetría mamaria: paulatinamente, la mayoría de las pacientes con cirugía conservadora progresan hacia una asimetría mamaria, ya que la mama operada y radiada sufrirá un proceso de fibrosis y fijación a la pared torácica, mientras que la mama contralateral aumentará de tamaño y ptosis, especialmente en las mujeres con terapia hormonal.<sup>105</sup>
6. Tumores centrales de la mama: oncológicamente, la extirpación del cuadrante central de la mama seguida de irradiación ofrece las mismas garantías que la conservación mamaria en tumores periféricos, con un índice de recaídas a 5 años por debajo del 8%.<sup>105</sup> Además, permite conservar la morfología original de la mama.

### 7.4.3. Contraindicaciones

1. *Tamaño mamario*. Los procedimientos oncológicos se encuentran limitados en mujeres con mamas de pequeño tamaño.<sup>105</sup>
2. *Paciente*. Existen algunas circunstancias relacionadas con la mujer que pueden limitar la utilización de los procedimientos oncológicos como la exigencia de resultado o la negativa a la simetrización.<sup>105</sup>

## 7.5. Mastectomía conservadora del complejo areola pezón

Se trata de un tipo de mastectomía que permite la resección de todo el volumen mamario preservando toda la piel junto con el pezón y precisa reconstrucción inmediata. Existe un número creciente de estudios que apoyan la preservación del complejo areola-pezón (CAP) siempre que no haya afectación retroareolar. En este sentido, el registro internacional de mastectomía conservando complejo areola-pezón (INSPIRE), intenta proporcionar una fuerte evidencia futura sobre la seguridad oncológica y la información de la medición de resultados a las pacientes (PROMS).

**Seguridad oncológica:** En la actualidad se empieza a considerar este tipo de mastectomía en el tratamiento del cáncer de mama, ya que los ductos mamarios comienzan a unos 7 mm de la piel,<sup>117,118,119,120</sup> pero hay poca bibliografía que describa estudios de largo seguimiento de las pacientes con mastectomía conservadora de CAP y hay varios en curso. Entre los más recientes destaca el de Eisenberg et al<sup>118</sup> con un seguimiento de 33 meses describen una tasa de recidiva en el CAP de 0,33%. Feron et al,<sup>120</sup> en una revisión de 23 estudios con 2.300 casos de mastectomía conservadora de CAP, determinaron que la tasa media de recidiva en este tipo de mastectomía es del 4,2% y se ha demostrado que la recurrencia es más frecuente en la piel próxima al tumor que en el CAP.<sup>120</sup> Esta afectación se relaciona con tumores situados a menos de 2 cm del CAP, alto grado tumoral, metástasis de ganglios linfáticos axilares, invasión linfovascular, tumores HER2 positivos o con receptores hormonales negativos, tumores >5 cm, localización retroareolar o multicéntrica.

La recurrencia en el CAP es baja (0 - 2%, media 0,9%) y la recidiva en el colgajo cutáneo de un 0 - 28%.<sup>119,120</sup>

### 7.5.1. Indicaciones

Inicialmente, la mastectomía conservadora de CAP, solo se indicaba para tumores no superiores a 2 cm, situados al menos a 2 cm del pezón y sin afectación adenopática axilar. Los criterios actuales para la mastectomía conservadora de CAP han ido evolucionando según ha ido aumentando la experiencia con este tipo de cirugía: [119,121,122,125,126](#)

1. Puede ser una opción terapéutica en pacientes que precisan mastectomía tras cirugía conservadora con márgenes afectados, sin posibilidad de nueva cirugía conservadora.
2. Mastectomía reductora de riesgo:

**Portadoras de mutación BRCA:** Aunque no hay estudios aleatorizados, hay estudios de cohortes que muestran una importante reducción de riesgo en esta población de pacientes.<sup>123</sup> Hasta ahora la mastectomía total ha sido el procedimiento de referencia, sin embargo en la actualidad tanto la mastectomía ahorradora de piel como la mastectomía conservadora de CAP muestran tasas similares de aparición de enfermedad oncológica (0 - 1,9%) a las de la mastectomía total, aunque los estudios presentan cortos seguimientos, pero muestran una mayor satisfacción estética de las pacientes.<sup>124</sup>

### 7.5.2. Contraindicaciones

Las **contraindicaciones** de la mastectomía conservadora de CAP son:<sup>119</sup>

1. Carcinoma inflamatorio de la mama.
2. Tumores retroareolares que no permitan un margen negativo entre el tumor y el pezón.
3. Microcalcificaciones que afecten al CAP e indiquen un proceso de carcinoma ductal *in situ* extenso.
4. Tumores T4.
5. Afectación tumoral de la pastilla retroareolar o con presencia de células atípicas.
6. Factores de riesgo del colgajo (tabaquismo, mamas irradiadas, índice de masa corporal alto, diabetes mellitus y mamas ptósicas de gran tamaño).

## 7.6. Profilaxis antibiótica en la cirugía del cáncer de mama

La profilaxis preoperatoria antibiótica (PPA), se considera una de las medidas más eficaces para prevenir infecciones del sitio quirúrgico (SSI). Con la profilaxis antibiótica se reduce la tasa de infección postoperatoria en procedimientos quirúrgicos limpios contaminados. Todos los procedimientos mamarios y axilares incluidos aquellos en los que se usan agujas de localización, se consideran limpios o de clase I. La tasa de infección de la herida después de una cirugía limpia es  $\leq 5\%$ . Sin embargo, las tasas de infección del sitio quirúrgico (SSI) después de la cirugía de mama son más altas, documentándose entre un 3 - 15%.<sup>127,128</sup> La disminución de las SSI podría ser crítica no solo para la estética, sino también para evitar retrasos en la terapia adyuvante o en cualquier procedimiento quirúrgico definitivo adicional.

Los factores de riesgo<sup>129,130</sup> para desarrollar SSI en la mama según los trabajos revisados son: la obesidad, la edad avanzada, las comorbilidades (HTA, DM, insuficiencia renal...), quimioterapia neoadyuvante, reintervenciones, duración de la cirugía mayor de 2 horas, procedimientos bilaterales sincrónicos, procedimientos de reconstrucción...

No ha habido consenso con respecto al uso de la profilaxis con antibióticos en la cirugía del cáncer de mama debido a que se han encontrado resultados contradictorios,<sup>131</sup> la calidad de los datos está limitada por la falta de uniformidad en la definición de SSI y la definición clara de la profilaxis antibiótica utilizada, la inclusión de múltiples y diferentes tipos de procedimientos en muchos estudios y la falta de estudios randomizados controlados.<sup>129</sup> Otros estudios han mostrado que no hay una reducción significativa en la tasa de SSI con el uso de antibióticos después de la cirugía mamaria.<sup>131</sup>

Tomando en cuenta las revisiones (Cochrane, Sociedad Americana de Cirujanos de la Mama, Recomendaciones 2017 de la Sociedad Americana de Cirujanos de la Mama, Sociedad Francesa de Anestesiología),<sup>132</sup> las recomendaciones actuales en cirugía mamaria serían:

- ▶ No requiere profilaxis la tumorectomía mamaria simple (aún aquellas guiadas por arpón).<sup>133</sup> Solo existiría indicación en caso de reintervención (ampliación de bordes...).
- ▶ Requiere profilaxis:
  - Mastectomía con disección axilar.
  - Mastectomía simple (a valorar factores de riesgo: obesidad, neoadyuvancia, inmunodepresión, HTA, DM...).
  - Reconstrucción mamaria.
  - Cirugía mamaria superior a 2 horas.

El antibiótico recomendado sería:

- ▶ Cefazolina 2 g IV, dosis única. Añadir 1 g más, si la duración de la intervención es >2 horas o existe sangrado >1 litro.
- ▶ En alérgicos: Clindamicina 600 mg IV dosis única (repetir dosis si la duración de la intervención es >6 horas o existe sangrado >1 litro) + Gentamicina 240 mg IV, dosis única.

No obstante, se debe recordar que se tratan de recomendaciones, será la política antibiótica de cada hospital la que determine el protocolo definitivo.

## 7.7. Profilaxis antitrombótica en la cirugía del cáncer de mama

Las recomendaciones de la ASCO-2013, grupo de trombosis de la AEC-2014, SEOM-2013 y ASECM-2016, son las siguientes:

- ▶ Todos los/las pacientes sometidos/as a cirugía mayor por cáncer (sin tener en cuenta otros factores de riesgo) deberían ser candidatos a recibir profilaxis frente a la enfermedad tromboembólica con HNF o HBPM, salvo que existan contraindicaciones para el uso de anticoagulantes por hemorragia activa o elevado riesgo hemorrágico (guía ASCO).
- ▶ Según la ASECM tanto la pauta de inicio de tromboprofilaxis en el preoperatorio (12 horas antes de la cirugía) como la de inicio en el postoperatorio (entre 6 y 8 horas tras el final de la misma), son adecuadas. Cada unidad elegirá la que sea más apropiada en cada caso.
- ▶ En aquellos/as pacientes oncológicos/as sometidos/as a cirugía fuera de la cavidad abdominopélvica, y que pueden ser movilizados/as precozmente, se recomienda un mínimo de prolongación de la profilaxis tromboembólica de 7-10 días. Se debería valorar extenderla hasta 4 semanas desde la intervención, en pacientes con movilidad limitada, pacientes obesos/as, historia de ETV previa o pacientes con varios factores de riesgo.
- ▶ No se recomienda la profilaxis de forma rutinaria en pacientes oncológicas ambulatorias.

## 8. CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA (CMA) Y TÉCNICAS ANESTÉSICAS

### 8.1. Cirugía Mayor Ambulatoria

La **cirugía mayor ambulatoria (CMA) o sin ingreso hospitalario**, constituye en el abordaje de la cirugía oncológica de mama en la actualidad un método eficaz y seguro gracias a una adecuada selección de las enfermas, la utilización de técnicas mínimamente invasivas quirúrgicas como la biopsia del ganglio centinela, las técnicas quirúrgicas cada vez más conservadoras, la especialización del/la cirujano/a en patología mamaria, las nuevas técnicas anestésicas, el tratamiento del cáncer de mama por equipos experimentados, la participación de la enfermería en la educación sanitaria de la paciente y la existencia de una infraestructura adecuada.

En la actualidad, el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en régimen ambulatorio, garantiza un mayor confort para la paciente y sus familiares, su seguridad, la calidad asistencial, la continuidad en la atención y menores costes sanitarios.<sup>134,135,136,137</sup>

La información a la paciente sobre la posibilidad del alta en el día, realizada por el/la mismo/a cirujano/a y anestesiólogo/a debe complementarse con la información proporcionada por la enfermera del grupo multidisciplinario para la educación sanitaria de la paciente en el control de sus drenajes, y con información escrita que facilite la comprensión de la información recibida y permita el contacto de la paciente con la unidad. En la consulta médica se le informará de todos los pasos a seguir en el día de la operación.

La ambulatorización disminuye el gasto asistencial y proporciona bienestar a la paciente alterando menos su vida cotidiana.

Dentro de las **indicaciones** los procedimientos más frecuentemente realizados en régimen de CMA son los procedimientos conservadores de cirugía oncológica de mama, biopsia selectiva de ganglio centinela, procedimientos de reconstrucción mamaria (colocación de prótesis o expansor, recambio de prótesis, reconstrucción del CAP, mastopexia y reducción mamaria).

En pacientes seleccionadas, se pueden realizar también otros procedimientos más complejos (mastectomía sin reconstrucción inmediata, linfadenectomías axilares, procedimientos oncoplásticos),<sup>138,139,140</sup> aunque estos procedimientos se prefieren programar en régimen de corta estancia.<sup>141</sup>

Las **complicaciones** postoperatorias y el reingreso hospitalario no presentan mayor incidencia en las pacientes incluidas en el programa de CMA que en las de ingreso hospitalario.<sup>136,137</sup> La principal complicación en este tipo de cirugía es la hemorragia aguda.<sup>138</sup> Los criterios de ingreso más habituales son las náuseas y los vómitos postoperatorios.

Se considera que el índice de sustitución debería estar por encima del 60% y el índice de ingreso inesperado por debajo del 5%.<sup>141</sup>

### 8.2. Cirugía de corta estancia

En las pacientes donde el alta hospitalaria de CMA no es posible (náuseas o vómitos, mal control del dolor, procedimientos quirúrgicos más complejos), **el tratamiento quirúrgico de corta estancia (menor de 72 horas)** constituye un paso intermedio entre la opción ambulatoria y la estancia ordinaria (mayor de 72 horas).

Dentro de las **indicaciones**, se pueden realizar los procedimientos conservadores que no son candidatos a CMA y los procedimientos más complejos como mastectomías con o sin linfadenectomía axilar, con o sin reconstrucción inmediata mediante expansores o prótesis o procedimientos de cirugía oncoplástica conservadora con o sin linfadenectomía axilar, reconstrucciones con tejido autólogo.<sup>138,139,140</sup>

Las limitaciones a la cirugía de corta estancia se producen en pacientes con patologías secundarias limitantes, alteraciones psiquiátricas, retraso mental o ausencia de un apoyo familiar apropiado.<sup>142,143</sup>

En la tabla 8.1 se señalan los criterios de cirugía ambulatoria.

**Tabla 8.1.** Criterios para la realización de cirugía ambulatoria.

<b>CIRUGÍA AMBULATORIA</b>	
<b>Criterios de inclusión</b>	ASA I y II. ASA III estables los 3 últimos meses y/o no alterables por la intervención propuesta. Adulto responsable durante las 24-48 horas del postoperatorio. Teléfono domiciliario o en el vecindario. Distancia no superior a 60 minutos del centro hospitalario. Capacidad de comprensión de las órdenes médicas y colaboración con las instrucciones recibidas.
<b>Criterios de exclusión</b>	ASA IV y V. Distancia superior a 60 minutos del centro hospitalario. Incapacidad para entender el procedimiento ambulatorio y los cuidados postoperatorios. Ausencia de adulto responsable durante las 24-48 h del postoperatorio. Drogodependencia.

Es recomendable diseñar y desarrollar un plan de atención agrupando secuencialmente la visita a la consulta de preanestesia, la realización de las pruebas analíticas preoperatorias y la entrevista preoperatoria de enfermería, dando así lugar a la preparación completa de la paciente en una sola visita hospitalaria..

Además, es necesario un protocolo de cuidados perioperatorios que desarrolle los documentos de: entrevista preoperatoria de enfermería, listado de verificación quirúrgica, cuidados preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios, hoja de cuidados y recomendaciones de enfermería, hoja protocolizada de tratamiento médico, hoja de seguimiento telefónico para evaluar el cumplimiento del tratamiento, dolor, control del drenaje, fiebre y tensión mamaria.<sup>144</sup>

Es recomendable utilizar un modelo de vía clínica, ya que la patología mamaria tiene alta prevalencia, presenta una variabilidad conocida y son procesos predecibles.

### **8.3. Manejo anestésico para la cirugía del cáncer de mama**

Durante el tiempo que transcurre desde la cirugía oncológica mamaria hasta el comienzo de la terapia coadyuvante antitumoral, las células tumorales residuales pueden desarrollarse y progresar por la combinación de tres elementos: inflamación, inmunosupresión y angiogenesis.<sup>134</sup> Uno de los objetivos del tratamiento anestésico

irá encaminado a minimizar estos factores, preservando la integridad del sistema inmunitario, evitando la angiogénesis y modulando la inflamación.

### 8.3.1. Efecto de los fármacos anestésicos sobre la enfermedad neoplásica

- ▶ Hipnóticos endovenosos:
  - Propofol: efecto antiinflamatorio, mantiene función inmune, suprime angiogénesis<sup>135,136</sup>
  - Barbitúricos: efecto inmunosupresor<sup>137</sup>
  - Ketamina: efecto inmunosupresor, antiinflamatorio<sup>134,137</sup>
- ▶ Anestésicos volátiles halogenados: efecto inmunosupresor,<sup>145</sup> estimulan angiogénesis<sup>126</sup>
- ▶ Opiáceos: efectos inmunosupresores controvertidos<sup>139,142,143</sup>
- ▶ Anestésicos locales:
  - Lidocaína y ropivacaína: reducen la respuesta inflamatoria<sup>144</sup> y preservan la función inmune.<sup>132</sup> Recientes estudios informan sobre la capacidad demetilizadora sobre el ADN de la célula cancerígena de determinados anestésicos locales como ropivacaína y lidocaína que aconsejan su utilización.<sup>140</sup>

### 8.3.2. Anestesia loco-regional (ALR) en cirugía oncológica de mama

Las técnicas de ALR aplicadas a la cirugía oncológica de mama presentan las siguientes ventajas respecto al uso de anestesia general convencional (Tabla 8.2).

**Tabla 8.2.** Ventajas de la anestesia loco-regional frente a la anestesia general en cirugía oncológica de mama.

ANESTESIA LOCO-REGIONAL VS ANESTESIA GENERAL	NE	GR
<b>Mayor confort de la paciente en el proceso perioperatorio</b>		
Control del dolor agudo postoperatorio <sup>141,146,147</sup>	I	A
Menor consumo de opioides postoperatorios <sup>141,146</sup>	I	A
Menor incidencia de náuseas y vómitos <sup>141</sup>	I	A
Menor tiempo de estancia hospitalaria postoperatoria <sup>141</sup>	I	A
<b>Menor incidencia de dolor crónico postquirúrgico</b> <sup>146,148,149</sup>	I	A

### 8.3.3. Recomendaciones en el manejo anestésico

No existe una técnica anestésica a día de hoy que sea de obligado cumplimiento para la cirugía oncológica de mama.<sup>150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163</sup> En la última reunión de expertos en anestesia y cáncer celebrada en Dublín se ha dicho que no existen en el actual momento evidencias científica para la realización de una determinada técnica anestésica en cirugía oncológica y que con este tipo de anestesia se afecte el pronóstico del cáncer, por lo tanto las recomendaciones que se hacen en este capítulo son solamente consejos en el manejo anestésico.<sup>164</sup>

La depresión inmune puede ser debida a varios motivos, entre ellos la propia agresión quirúrgica que va a producir una reacción inflamatoria generalizada y una alteración inmunitaria de varias semanas de duración. El uso de determinados agentes anestésicos como anestésicos halogenados volátiles (sevoflurano), ketamina o barbitúricos está desaconsejado por este motivo. Respecto al empleo de opiáceos, su administración es controvertida habiendo estudios que no recomiendan su utilización y otros que cuestionan esta contraindicación.

En relación a las técnicas anestésicas, se recomienda el uso de los bloqueos torácicos: bloqueos paravertebrales, bloqueos intercostales, bloqueos de las ramas laterales de los nervios intercostales y bloqueos de los nervios pectorales. Existen diversos estudios que informan de una menor incidencia de recidivas tumorales y metástasis postoperatorias en cirugía del cáncer con técnicas de anestesia loco-regional al compararlas con anestesia general convencional.

Junto a estos bloqueos se preconiza el uso simultáneo de anestesia total intravenosa (TIVA) con un único anestésico general, propofol, agente meramente hipnótico con capacidad antiinflamatoria y sin propiedades inmunosupresoras.

El gold estándar desde el punto de vista anestésico en el momento actual sería bloqueo paravertebral torácico (BPVT) más anestesia total intravenosa (TIVA) empleando propofol como agente anestésico endovenoso.<sup>141,146</sup>



### 8.3.4. Técnicas anestésicas aconsejables según el tipo de cirugía

Se describen en la tabla 8.3.

**Tabla 8.3.** Técnicas anestésicas aconsejables según el tipo de cirugía.

CIRUGÍA	TÉCNICA ANESTÉSICA	NE	GR
<b>Mastectomía total con / sin GC</b>	BPV T2 – T6 + Bloqueo nervios pectorales homolaterales + TIVA (propofol)	I	A
<b>Mastectomía+GC+Reconstrucción expansor homolateral</b>	BPV T2 – T6 + Bloqueo nervios pectorales homolaterales + TIVA (propofol)		
<b>Tumorectomía con / sin GC</b>	BPV T2 – T6 + TIVA (propofol)		
<b>Tumorectomía para neoplasias situadas en cuadrantes externos de la mama</b>	Es posible sustitución del BPV por el bloqueo ramas laterales nervios intercostales T2 – T6 (BRILMA) + TIVA (propofol)	III	A
<b>Vaciamiento axilar sin Mastectomía o Tumorectomía</b>	BPV T1 – T3 + TIVA (propofol)		

### 8.3.5. Control del dolor postoperatorio

Se seguirá una estrategia terapéutica multimodal para el control del dolor postoperatorio mediante una pauta analgésica integrada por analgésicos menores más AINES y mórficos menores de rescate (tramadol). Se iniciará en el mismo acto quirúrgico por vía endovenosa y se mantendrá durante 6 días vía oral junto a protector gástrico.

### 8.3.6. Objetivos del manejo anestésico en la cirugía del cáncer de mama

- ▶ Informar a la paciente de todo el procedimiento quirúrgico y anestésico.

Durante la consulta preoperatoria se informará a la paciente del desarrollo del proceso quirúrgico, suministrándole información detallada de las técnicas anestésicas, entregándole el consentimiento informado escrito de las mismas.

- ▶ Seguridad durante el acto quirúrgico y en el postoperatorio.
- ▶ Procurar la confortabilidad perioperatoria de la paciente.
  - Profilaxis antiemética según escala *Apfel*.
  - Control del dolor postoperatorio.
  - Ambulotorización del procedimiento.
- ▶ Conservar la función inmunitaria protectora de la paciente durante todo el período perioperatorio, lo que podría disminuir el índice de recidivas y metástasis tumorales.

## 9. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO DEL CÁNCER DE MAMA

### 9.1. Radioterapia complementaria

La irradiación complementaria en el cáncer de mama tiene como finalidad la esterilización de la enfermedad subclínica, en la glándula mamaria restante después de la cirugía conservadora o en la pared torácica después de la mastectomía así como en las cadenas ganglionares regionales de drenaje. Su objetivo es aumentar el control locorregional y mejorar la supervivencia.

Tras una cirugía conservadora la radioterapia complementaria, independientemente del tipo de cirugía realizada y del tratamiento sistémico administrado, reduce el número de recidivas locorregionales y aumenta la supervivencia.

Los principales factores de riesgo que condicionan el fallo local en el tratamiento conservador son: la edad, la afectación ganglionar, el tamaño tumoral, los márgenes de resección quirúrgica, la dosis de radioterapia administrada, el grado de diferenciación tumoral, el componente intraductal extenso y la presencia de embolismos vasculares.

Asimismo, la radioterapia complementaria tras cirugía radical en pacientes con ganglios positivos, independientemente del tratamiento sistémico administrado, reduce el riesgo de recidivas locales a los 10 años del 23% al 6% y el riesgo de muerte por cáncer de mama del 60,1% al 54,7% a los 15 años.

Los principales factores que condicionan la recidiva local tras mastectomía son: la afectación ganglionar, el tamaño tumoral, el grado de diferenciación tumoral, la edad, la presencia de embolismos vasculares y los receptores hormonales.

Como **requisitos mínimos**, se establece que los tratamientos se deben diseñar y administrar utilizando técnicas de planificación y tratamiento que permitan homogeneizar la dosis y minimizar la irradiación de los órganos adyacentes. Para ello se recomienda el empleo de:

- ▶ Acelerador lineal.
- ▶ Sistemas de inmovilización que garanticen la comodidad y reproductividad del tratamiento.
- ▶ Simulación por TAC.
- ▶ Sistemas de planificación y de dosimetría 3D.

En cuanto al **momento de administración**, la radioterapia debe iniciarse entre la 4ª y la 8ª semana tras la cirugía cuando no esté indicado un tratamiento citostático adyuvante. En este caso, la radioterapia se iniciará a las 4-6 semanas de finalizar la quimioterapia procurando que no transcurran más de 24 semanas entre la cirugía y la radioterapia.

Respecto a los tratamientos concomitantes:

- ▶ La radioterapia concomitante con taxanos y adriamicina no está recomendada por el aumento de la toxicidad cutánea, pulmonar y cardíaca.
- ▶ La radioterapia se puede realizar concomitante con trastuzumab administrado cada tres semanas y controlando la función cardíaca.
- ▶ La irradiación se puede llevar a cabo simultáneamente con la hormonoterapia (tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa...).

Las contraindicaciones pueden ser:

- ▶ Absolutas:
  - Embarazo.
  - Imposibilidad técnica de realizar el tratamiento (falta de movilidad del hombro del lado afectado, no colaboración de la paciente....).
  
- ▶ Relativas:
  - Antecedentes de irradiación previa en el área a tratar.
  - Antecedentes de conectivopatías: esclerodermia, lupus diseminado y artritis reumatoide.
  - Cardiopatía severa para cáncer de mama izquierda.

### 9.1.1. Indicaciones

En general, las áreas que se irradian de forma complementaria tras la cirugía son: la glándula mamaria restante o la pared torácica, las cadenas ganglionares del nivel III axilar y la fosa supraclavicular homolateral. En determinadas ocasiones se incluirán el resto de la axila (nivel ganglionar I y II) y/o los ganglios de la mamaria interna.

#### 9.1.1.1. Irradiación de la mama tras cirugía conservadora

##### Tratamiento estándar

Tras una cirugía conservadora siempre está indicada una irradiación complementaria.

En el tratamiento estándar se irradia la totalidad de la glándula mamaria, hasta alcanzar una dosis biológica equivalente a 45–50 Gy en sesiones de 1,8–2 Gy/día, 5 días por semana. Añadiendo un complemento de dosis al lecho quirúrgico de entre 10 y 20 Gy (dosis biológicamente equivalente), en función de los márgenes de resección salvo en las pacientes mayores de 70 años con tumores tipo luminal A, sin componente intraductal extenso, sin invasión linfovascular ni perineural y bordes libres. [165.166.167.168](#)

El complemento de dosis se puede realizar con irradiación externa o bien con braquiterapia intersticial o con radioterapia intraoperatoria

Durante la cirugía se localizará el lecho quirúrgico con clips metálicos y la resección deberá conseguir unos bordes quirúrgicos suficientes.

##### Tratamientos especiales: la irradiación parcial de mama

La irradiación parcial de la mama se enmarca en una modalidad de radioterapia acelerada (entre 1 y 10 sesiones) que se administra a un volumen parcial (alrededor del lecho de tumorectomía). Actualmente se puede contemplar en casos seleccionados de bajo riesgo de recidiva como una alternativa a la irradiación de toda la glándula (NCCN categoría 2A).

Los criterios de selección varían entre los grupos de expertos (tabla 9.1).

**Tabla 9.1.** Criterios de irradiación según grupo de expertos.

FACTOR	ASTRO 2016 <sup>(169)</sup>	GEC-ESTRO 2009 <sup>(170)</sup>	ABS 2013 <sup>(171)</sup>	SEOR-Braquiterapia <sup>(172)</sup>
<b>Edad</b>	≥50 años	>50 años	>50 años	>50 años
<b>Tamaño tumoral</b>	≤2 cm	<3 cm	<3 cm	<3 cm
<b>Márgenes</b>	≥2 mm	≥2 mm	negativos	>2 mm
<b>Histología</b>	CDI u otros subtipos favorables	CDI, mucinoso, tubular, coloide	Todos los infiltrantes	CDI, tubular, medular, coloide, CLI asociado
<b>CDIS</b>	Si Diagnóstico MMG Grado bajo-inte. ≤2,5 cm Margen ≥3 mm	No	No	No
<b>ILV</b>	No	No	No	No
<b>Multicentricidad</b>	No	No		No
<b>Grado</b>		Cualquiera		Cualquiera
<b>CDIS extenso asociado</b>		No	Si	No
<b>Estadio N</b>	pN0	pN0 (i-,i+)	pN0	pN0
<b>RH</b>	Positivos	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
<b>Tratamiento neoadyuvante</b>	No	No	No	No

**CDI:** carcinoma ductal infiltrante, **MMG:** mamografía, **CLI:** carcinoma lobulillar infiltrante.

Aunque los criterios de selección recomendados por los distintos grupos de influencia presentan algunas diferencias, los recomendados por el grupo de braquiterapia de la SEOR contemplan unos criterios que aseguran una baja probabilidad de multicentricidad y, por tanto, un grupo propicio para la indicación de irradiación parcial.

La APBI se puede realizar mediante el empleo de diversas técnicas, como la radioterapia externa con fotones, braquiterapia intersticial multicatéter, la braquiterapia intracavitaria o técnicas intraoperatorias (utilizando electrones o rayos X de 50 kV).

La dosis a administrar con braquiterapia es de 34 Gy / 10 sesiones / 2 veces al día, con radioterapia externa de 38,5 Gy / 10 sesiones / 2 veces al día. Con radioterapia intraoperatoria es de 1 sesión de 20-22 Gy.

Teniendo en cuenta el resultado y seguimiento actual de los diferentes estudios (con diferentes técnicas de tratamiento) la realización de irradiación parcial de la mama con radioterapia intraoperatoria debe estar enmarcada dentro de un ensayo clínico.

### **9.1.1.2. Irradiación de la pared torácica tras cirugía radical**

Consiste en la irradiación del músculo pectoral y la piel de la pared torácica, incluyendo siempre toda la cicatriz de la mastectomía, con una dosis biológica equivalente a 45–50 Gy, a en 1,8–2 Gy por sesión en 5 sesiones por semana.<sup>166</sup>

Tras una mastectomía está indicado irradiar la pared si el tumor presenta alguna de las siguientes características:

- ▶ Tumor T3 o T4.
- ▶ Tumor localmente avanzado tratado con tratamiento sistémico primario, independientemente de la respuesta conseguida (T3N1, cualquier N2 o T4).
- ▶ Afectación del músculo pectoral o de los márgenes quirúrgicos (en caso de afectación de bordes quirúrgicos, se realizará sobreimpresión de la cicatriz).
- ▶ Axila con ganglios positivos. Salvo aquellas pacientes con un riesgo de fallo local inferior al 10%: pacientes con más de 70 años y un tumor grado I-II, sin invasión vascular, RH+, resección completa y uno o dos ganglios positivos sin ruptura capsular.

Tras una mastectomía con reconstrucción mamaria si se prevé la necesidad de irradiación postoperatoria se recomienda una reconstrucción diferida con implante o con tejido autólogo.

Cuando la reconstrucción inmediata es con un implante, la radioterapia se administra con el expansor y en un segundo tiempo se cambia el expansor por la prótesis.

### **9.1.1.3. Radioterapia de las áreas ganglionares**

Los criterios de irradiación de las áreas ganglionares son independientes del tipo de cirugía del primario, dependen del tipo de cirugía axilar realizada así como de su resultado anatomopatológico.

#### **Irradiación de los ganglios supraclaviculares (nivel III y IV)**

Incluye la irradiación de los ganglios localizados en la fosa supraclavicular, los ganglios cervicales inferiores que están en íntimo contacto con los anteriores y los ganglios del nivel III axilar con una dosis biológica equivalente a 45–50 Gy en 1,8–2 Gy por sesión y en cinco sesiones por semana.

Tras una linfadenectomía son indicación de irradiación:

- ▶ Axila con ganglios infiltrados. Salvo aquellas pacientes con un riesgo de fallo local inferior al 10%: pacientes con más de 70 años y un tumor grado I-II, sin invasión vascular, RH+, bordes libres y uno o dos ganglios positivos sin ruptura capsular.[173.174.175](#) Aunque el beneficio es mayor para las pacientes con más de 3 ganglios axilares positivos, este sigue siendo significativo para cualquier paciente con ganglios afectados.[165.166](#)
- ▶ Tumor T3 o T4.
- ▶ Enfermedad extraganglionar residual.
- ▶ Cirugía axilar insuficiente (<10 ganglios).
- ▶ Tratamiento sistémico primario (si el estadio clínico lo indica:  $\geq$ T3 y/o axila histológicamente positiva).

Tras biopsia selectiva del ganglio centinela:

- ▶ Ganglio centinela negativo o con células aisladas o micrometástasis en 1 o 2 ganglios (estudio por OSNA carga tumoral <5000 copias de mRNA de citoqueratina 19): no hay indicación de irradiación.
- ▶ Ganglio centinela positivo (macrometástasis) sin disección axilar, es indicación de irradiación, los niveles III y IV.

Los criterios de abstención de tratamiento de las áreas ganglionares tras una adenopatía con macrometástasis no están actualmente definidos, solo se contemplan dentro de un ensayo. Las pacientes con una cirugía conservadora y un estudio del ganglio centinela por OSNA con una carga tumoral inferior a 15000 copias de mRNA de citoqueratina 19 pueden ser candidatas a participar en el ensayo OPTIMAL.[176.177.178](#)

### Irradiación de la axila, niveles I y II

Se irradian los ganglios de los niveles I y II con localización posterior y lateral al músculo pectoral menor con una dosis biológica equivalente a 45–50 Gy en 1,8–2 Gy por sesión y en cinco sesiones por semana.

Tras una linfadenectomía axilar se tratan los niveles I y II si:

- ▶ Cirugía axilar insuficiente (<10 ganglios).
- ▶ Enfermedad extraganglionar importante (sospecha de persistencia de restos tumorales, afectación de la grasa axilar).

Tras una biopsia selectiva del ganglio centinela se trataran los niveles I y II si:

- ▶ Ganglio centinela positivo (macrometástasis) sin disección axilar.

### Irradiación cadena mamaria interna

Se irradian los ganglios de la cadena mamaria interna homolateral, a una dosis biológica equivalente de 45–50 Gy, en 1,8 – 2 Gy por sesión y en cinco sesiones por semana.

Aunque la irradiación de la cadena mamaria interna mejore la supervivencia libre de enfermedad y disminuya la mortalidad por cáncer de mama, la decisión de irradiar los ganglios de la cadena mamaria interna debe tomarse tras sopesar los beneficios esperados y el riesgo de toxicidad cardíaca añadida que supone este tratamiento.[179.180](#)

Los grupos predictivos del beneficio de la irradiación de la mamaria interna se muestran en la tabla 9.2.

**Tabla 9.2.** Grupos predictivos del beneficio de la irradiación de la cadena mamaria interna.<sup>181</sup>

Grupo	Definición	Población
1	Alta probabilidad de beneficio	Afectación de MI comprobada (biopsia positiva) o altamente sospechosa (PET-TAC positivo) Afectación axilar importante ( $\geq 4N+$ ) sobre todo si el tumor es central o de cuadrantes internos con criterios de agresividad (edad, G3, RH-,...)
2	Probable beneficio	Tumor de CCII con axila moderadamente positiva (1-3N+)
3	Escasa probabilidad de beneficio	Tumores de CCII con axila negativa

CCII: cuadrantes internos

## 9.2. Radioterapia radical

Se refiere al tratamiento radioterápico aplicado a pacientes que no han sido tratadas con cirugía previa. Las **indicaciones** son:

- ▶ Tumores inoperables o que no responden a tratamiento sistémico primario.
- ▶ Paciente inoperable por motivo médico.

En cuanto / sesión, 5 sesiones por semana.

Se inicia el tratamiento administrando a toda la mama una dosis de 50–60 Gy / 1,8– 2 Gy / 5 días a la semana y posteriormente la enfermedad residual recibe, con campos más reducidos, una dosis de 15–25 Gy con irradiación externa, electrones o fotones, o con braquiterapia si cumplen criterios para ello.

Las **cadena ganglionares**, se tratarán hasta 50 Gy, si existe enfermedad clínica ganglionar, se añadirá una sobredosificación de 20 Gy o superior, en los ganglios afectados, dependiendo de la respuesta clínica.

Recomendaciones	NE	GR
En cirugía conservadora la irradiación de toda la glándula mamaria.	I	A
En cirugía conservadora la irradiación como complemento de dosis al lecho quirúrgico.	I	A
En cirugía radical la irradiación de la pared torácica con ganglios positivos.	I	A
En cirugía radical la irradiación de la pared torácica en T3-T4 con cualquier N.	II	B
Irradiación ganglionar con ganglios axilares positivos.	I	B



## 10. TRATAMIENTO MÉDICO ADYUVANTE

### 10.1. Información anatomopatológica y biológica necesaria para iniciar un tratamiento adyuvante

Los factores pronósticos y predictores actualmente validados para indicar un tratamiento adyuvante en cáncer de mama son:

- ▶ **Afectación ganglionar axilar:** cuando está indicado realizar linfadenectomía axilar, el número mínimo de ganglios que hay que resecar para considerar que la estadificación ha sido adecuada es de 10. Si en vez de linfadenectomía axilar se realiza biopsia de ganglio centinela se deberán seguir las recomendaciones recogidas en el correspondiente apartado de esta guía.
- ▶ **Tamaño del tumor primario:** en caso de existir varios tumores primarios en la misma mama debe considerarse, a efectos de estadio, el de mayor tamaño. En cánceres sincrónicos bilaterales, cada tumor debe ser clasificado de forma independiente y en función de su anatomía patológica. La medición del tamaño (T) se realiza por exploración clínica o mediante técnicas de imagen (cT). Después de la intervención la medición la realiza el/la patólogo/a, valorando solo el componente infiltrante (pT).
- ▶ **Grado histológico:** el sistema de clasificación recomendado es el de Nottingham- Tenovus. Se recomienda también la medición del grado nuclear.
- ▶ **Tipo histológico:** aunque poco frecuentes, los carcinomas mucinoso y tubular están asociados a mejor pronóstico, así como el adenoide quístico. En estos casos, si no existe afectación ganglionar y el tamaño tumoral es inferior a los 3 cm no se recomienda de forma sistemática tratamiento complementario.
- ▶ **Receptores hormonales (estrógeno y progesterona):** la determinación por inmunohistoquímica debe realizarse de forma estandarizada. En el anexo V se describe el sistema de clasificación que contempla el porcentaje de células teñidas y su intensidad.
- ▶ **Receptor HER-2:** se debe determinar el HER2 en todos los cánceres de mama invasivos en el momento del diagnóstico, mediante estudio inmunohistoquímico y en los casos en que sea dudosa la existencia de amplificación (casos con positividad ++), se realizará FISH o CISH para cuantificar el número de copias del gen.
- ▶ **Invasión vascular peritumoral:** si está presente, debe describirse y hacer constar si la afectación es local o extensa.
- ▶ **Edad de la paciente:** aunque existe controversia sobre su valor pronóstico independiente una vez ajustados otros factores como el estadio o el grado, hay trabajos que encuentran un mayor riesgo de muerte por cáncer en las mujeres menores de 35 años.
- ▶ **Estatus menopáusico:** afecta a la elección del tipo de tratamiento endocrino. En el apartado 10.5.2 se definen los criterios de estado postmenopáusico.
- ▶ **Otros factores:** se recomienda la medición del índice de proliferación mediante el Ki67 porque, aunque no es un factor pronóstico independiente, hay datos que indican el valor pronóstico en el contexto de la respuesta a los tratamientos neoadyuvantes. No existe acuerdo en un valor de punto de corte como predictor de respuesta a quimioterapia y su determinación presenta una gran variabilidad interobservador.

- ▶ **Estudios moleculares:** Existen varias plataformas moleculares en el momento actual, como Prosigna (PAM 50) o Endopredict, pero MammaPrint y Oncotype DX disponen ya de estudios prospectivos y aleatorizados que validan su utilidad en la valoración del pronóstico y como guía en la decisión de indicar un tratamiento de quimioterapia en tumores en estadio inicial con RH+ y HER2 -. Su solicitud sigue una serie de principios:
  - Las características del tumor (estadio, histología y perfil IHQ con RH +, HER2 -) han de encajar en los criterios utilizados en los estudios de validación de las plataformas moleculares ([ver apartado 10.4](#)). Se excluye su indicación en las pacientes con bajo riesgo clínico.
  - La decisión de solicitar el estudio será tomada dentro de una Unidad Multidisciplinar de atención al cáncer de mama.
  - Un requisito necesario para su solicitud ha de ser, que el resultado del estudio vaya a ser relevante en la toma de una decisión terapéutica.

Aunque en la actualidad se está utilizando la plataforma MammaPrint<sup>183</sup> queda abierta la posibilidad de utilizar otra diferente en función de los nuevos datos que se vayan incorporando a la bibliografía actual.

En los últimos años el grupo de Perou y Tang ha definido diferentes subgrupos en cáncer de mama mediante perfiles de expresión génica, llamados subtipos intrínsecos. Se definen los subtipos luminal A, luminal B, HER2 enriquecidos y los basal-line. Dada la imposibilidad práctica de determinarlos en el medio asistencial en el momento actual<sup>182</sup> se emplea una clasificación inmunohistoquímica que intenta aproximarse a estas clasificaciones moleculares. En la última edición de la AJCC de 2017, 8ª edición se presentan los diferentes subtipos clínicos (Tabla 10.1).

**Tabla 10.1.** Subtipos de cáncer de mama definidos clínicamente.

SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA DEFINIDOS CLÍNICAMENTE	
LUMINAL-LIKE	Receptor hormonal positivo y HER2 negativo como espectro:
<b>Luminal A-like</b>	Perfil molecular de "bajo riesgo", si está disponible. Alta expresión de receptor hormonal, baja proliferación (Ki-67 bajo, bajo índice mitótico), grado histológico 1-2
<b>Luminal B-like</b>	Perfil molecular de "alto riesgo", si está disponible. Baja expresión del receptor hormonal, alta proliferación (Ki-67 elevado, alto índice mitótico), generalmente grado 3.
HER2 LIKE: <b>HER2 positivo</b>	HER2 positivo y receptores hormonales negativos, o HER2 positivo y receptor hormonal positivo; generalmente grado 3.
BASAL LIKE: <b>Triple negativo</b>	Receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y HER2 negativos; generalmente grado histológico 3.

En la revisión de todo el capítulo del tratamiento médico se han tenido en cuenta las recomendaciones más recientes de la Sociedad Europea de Oncología<sup>184</sup> que recoge las recomendaciones del consenso Sant Gallen 2017 y la guía española de Oncología Médica de 2018.<sup>185</sup>

## 10.2. Subgrupos de riesgo muy bajo que pueden no requerir tratamiento médico adyuvante

**Histologías favorables:** carcinomas mucinoso, tubular, adenoide quístico. Valoración individualizada.

**Carcinoma infiltrante** (ductal, lobular, mixto o metaplásico) **sin afectación ganglionar con:**

- ▶ Receptores hormonales positivos, HER 2 negativo: tumores microinvasivos o  $\leq 0,5$  cm.
- ▶ Receptores hormonales negativos, HER 2 negativo: tumores microinvasivos o  $\leq 0,5$  cm.

En estas pacientes la supervivencia a 5 años está por encima del 95% y se puede valorar no realizar tratamiento complementario sistémico.

## 10.3. Recomendaciones de tratamiento sistémico adyuvante

En la tabla 10.2 se resumen las indicaciones generales aunque la decisión se debe tomar de forma individualizada según el estado general y las comorbilidades de la paciente. Las indicaciones de quimioterapia en pacientes con receptores hormonales positivos (RH+) se abordan con más detalle en el apartado 10.4.

**Tabla 10.2.** Recomendaciones de tratamiento adyuvante (a partir de pT1bN0).

RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS	HER2 NEGATIVO	HT±QT
	HER2 POSITIVO	QT+ trastuzumab → HT + trastuzumab
RECEPTORES HORMONALES NEGATIVOS	HER2 NEGATIVO	QT
	HER2 POSITIVO	QT+trastuzumab

**HT:** hormonoterapia (el fármaco depende del estado menopáusico); **QT:** quimioterapia; **→:** seguido de o secuencial.

## 10.4. Quimioterapia

En las pacientes con tumores que no expresan receptores hormonales, la opción estándar es el tratamiento con quimioterapia, que incluye tanto a pacientes triple negativas (receptores de estrógeno, progesterona y HER2 negativos), así como a las HER2 positivas. Las pacientes con tumores en estadio inicial, receptores hormonales positivos y HER2 negativo forman un grupo en el que la decisión de administrar o no quimioterapia adyuvante es más difícil. Para decidir asociar o no, un tratamiento de quimioterapia, se tienen en cuenta factores como el nivel de expresión del receptor de estrógeno y progesterona, el grado histológico, el Ki-67, el número de ganglios afectados o la invasión vascular extensa como se puede ver en la tabla 10.3.

**Tabla 10.3.** Factores a tener en cuenta para la decisión de tratamiento adyuvante en pacientes lumbinales.

	Indicación para asociar quimioterapia	Factores insuficientes para tomar una decisión	Indicación de hormonoterapia
RE y RP	Bajo nivel de RE y RP		Alto nivel de expresión de RE y RP
Grado Histológico	3	2	1
Ki-67	Alto (>20%)	Medio	Bajo (≤10%)
Invasión linfovascular extensa	Presente		Ausente
Ganglios linfáticos afectados	4 ó más, N2-3	1-3, N1	NA

**RE:** receptor de estrógenos; **RP:** receptor de progesterona; **NA:** no aplica

En aquellos casos sin afectación axilar o con 1-3 ganglios afectados en los que los demás factores de riesgo no permitan establecer una clara indicación de tratamiento adyuvante óptimo, se valorará el estudio del tumor mediante una plataforma de perfil molecular (nivel de evidencia IA).

Se consideran tumores lumbinales de alto riesgo los T2-4, N 2-3, Ki 67 claramente elevado, baja expresión de receptores hormonales, extensa invasión linfovascular, edad joven (menor de 35 años) o alto riesgo genómico.

En las combinaciones basadas en antraciclinas, los taxanos se han incorporado como un pilar fundamental de los esquemas quimioterápicos.<sup>186</sup>

Esta recomendación se sustenta en los siguientes puntos:<sup>187</sup>

- ▶ La adición de un taxano a un régimen basado en antraciclinas mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en las pacientes de alto riesgo.
- ▶ El beneficio es independiente del grado de afectación ganglionar, estatus de receptores hormonales, tipo de taxano, edad o estado menopáusico de la paciente y del esquema de administración.
- ▶ Hay datos que apoyan su uso tanto en las pacientes con ganglios positivos como negativos.
- ▶ El beneficio absoluto es de un 5% en supervivencia libre de progresión a 5 años y un 3% en supervivencia global a 5 años.
- ▶ El subgrupo que más se beneficia de la adición de los taxanos es el de los tumores con receptores hormonales negativos (RH-).

La estrategia óptima en paciente triple negativas y luminales de alto riesgo sin contraindicación para la quimioterapia son los **esquemas secuenciales con antraciclinas y taxanos**, ya que se toleran mejor y parece que son más activos, pero en la actualidad no se puede definir un esquema estándar.

En el caso de pacientes premenopáusicas con deseos genésicos hay datos que apoyan la administración de análogos de LH-RH concomitantes a la quimioterapia para preservar la función ovárica (*Lambertini, ASCO 2017*).

Los **tumores triple negativos** son un grupo heterogéneo, que con las excepciones de las variedades medular, adenoide quístico y carcinoma apocrino que tienen mejor pronóstico, en general presentan un comportamiento agresivo. Actualmente el tratamiento adyuvante consiste únicamente en la quimioterapia, con un esquema secuencial de antraciclinas y taxanos. En pacientes con contraindicación de antraciclinas por riesgo cardiológico se puede considerar como alternativa el esquema TC ([ver tabla 10.4](#)). Si existe contraindicación tanto de antraciclinas como de taxanos el régimen CMF clásico es una opción apropiada. En las pacientes con edad inferior a 50 años se deben remitir a la Unidad de Cáncer Familiar para descartar una mutación en BRCA ([ver apartado 18.1](#)), ya que su presencia es más frecuente que en otros subgrupos de cáncer de mama.

En las pacientes con **sobreexpresión de HER2**, independientemente de los receptores hormonales, existe indicación de trastuzumab adyuvante asociado a quimioterapia. La duración del trastuzumab deber ser de 1 año en el momento actual, por vía endovenosa o subcutánea, y su uso requiere evaluación de la función cardíaca cada 3 o 4 meses. El esquema estándar es el de un régimen de antraciclinas seguidas de paclitaxel y trastuzumab concomitantes, aunque el esquema TCH ([ver tabla 10.4](#)) es menos cardiotoxico y se puede considerar en pacientes con riesgo cardíaco. El trastuzumab se puede administrar de forma segura concomitante a radioterapia y hormonoterapia (nivel de evidencia IA).

En los casos estadio I (excepto T1a) se debe considerar quimioterapia adyuvante con trastuzumab. En pacientes con carcinoma T1b y determinados pT1c se puede considerar exclusivamente de paclitaxel semanal y trastuzumab.<sup>188</sup>

**Tabla 10.4.** Esquemas de quimioterapia más habituales.

Esquema	Drogas	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Intervalo semanas	Nº ciclos
<b>CMF oral</b> <sup>84</sup>	Ciclofosfamida Metotrexate 5FU	100/d vo 14 días 40/d, días 1 y 8 IV 600/d, días 1 y 8 IV	4	6
<b>CAF oral</b> <sup>84</sup>	Ciclofosfamida doxorubicina 5FU	100/d vo 14 días 30/d, días 1 y 8 IV 600/d, días 1 y 8 IV	4	6
<b>CEF IV</b> <sup>189,190</sup>	Ciclofosfamida 4-Epirubicina 5FU	500 día 1 ** 100 día 1 IV 500 día 1 IV	3**	6
<b>CEF IV → docetaxel</b> <sup>191,84</sup>	Ciclofosfamida 4-Epirubicina 5FU Docetaxel	500 día 1 IV 100 día 1 IV 500 día 1 IV 80-100 día 1	3	3 ó 4
<b>AC → paclitaxel + trastuzumab</b> <sup>84</sup>	doxorubicina Ciclofosfamida	60, día 1 IV 600 día 1 IV	3	4
	Paclitaxel Trastuzumab	80 semanal IV 2 <b>mg/kg</b> semanal IV	1	12
<b>TC</b> <sup>84</sup>	Docetaxel Ciclofosfamida	75 día 1 IV 600 día 1 IV	3	4 ó 6
<b>TCH</b>	Docetaxel Carboplatino Trastuzumab	75 día 1 IV seguido de 6 AUC día 1, IV 6 <b>mg/kg</b> IV día 1	3	6
<b>AC → paclitaxel</b>	Adriamicina Ciclofosfamida Paclitaxel	60 día 1 IV 600 día 1 IV 80 semanal IV	3 1	4 12

VO: vía oral; IV: via intravenosa; AUC; área bajo la curva

Recomendaciones	NE	GR
Cuando exista indicación de quimioterapia, ésta será independiente de la edad. <sup>187</sup>	I	A
Se recomienda la quimioterapia en pacientes con tumores >0,5 cm, triple negativos, no estando indicado el uso de la hormonoterapia. <sup>84</sup>	I	A
Se recomienda la asociación de antraciclinas y taxanos en el tratamiento adyuvante de las pacientes luminales de alto riesgo y en las triple negativas.	I	A
Se recomienda el uso secuencial de la quimioterapia y la hormonoterapia, comenzando por la quimioterapia. <sup>84</sup>	I	A
Si se va a administrar quimioterapia y radioterapia se recomienda iniciar la radioterapia tras finalizar la quimioterapia. <sup>84</sup>	I	A
Se recomienda incorporar el trastuzumab en el tratamiento adyuvante de tumores con sobreexpresión HER-2. <sup>84</sup>	I	A

## 10.5. Tratamiento hormonal adyuvante

### 10.5.1. Tratamiento hormonal adyuvante en mujeres premenopáusicas

- ▶ Aquellas pacientes con tumores estadio I RH + HER2 negativo y características de bajo riesgo, tienen indicación de recibir tratamiento adyuvante con tamoxifeno sin supresión ovárica. Se recomienda realizar revisión ginecológica en las pacientes no hysterectomizadas a tratamiento con tamoxifeno.
- ▶ En aquellas pacientes con características de alto riesgo y/o en aquellas que reciben quimioterapia adyuvante, se recomienda asociar supresión ovárica al tratamiento hormonal. Aún así, no hay un claro consenso en la duración óptima de la supresión ovárica, aunque las guías americanas recomiendan 5 años, y en su indicación y mantenimiento han de valorarse individualizadamente la tolerancia y riesgos de la misma.<sup>192,193,194</sup>

Los estudios SOFT y TEXT<sup>195</sup> identificaron un beneficio significativo en SLE (supervivencia libre de enfermedad) con la asociación de supresión ovárica 5 años y exemestano frente a la combinación con tamoxifeno, especialmente en pacientes menores de 35 años con tumores de alto riesgo (nivel de evidencia IA). Con una mediana de seguimiento de 8 años existe evidencia de una discreta mejoría de la supervivencia global con la combinación de supresión ovárica y tamoxifeno frente a tamoxifeno, a costa de mayor toxicidad. La selección de la combinación de exemestano y supresión ovárica debe realizarse de forma individualizada y con un cuidadoso balance de su beneficio y toxicidad. Esta opción es de elección en aquellas pacientes con condiciones que contraindiquen de forma absoluta recibir tamoxifeno.

- ▶ Las pacientes con amenorrea tras la quimioterapia pueden beneficiarse de un tratamiento secuencial con IA asociado a análogos de LH-RH.

- ▶ **Adyuvancia extendida:** se puede valorar la prolongación del tratamiento con tamoxifeno adyuvante a 10 años en las pacientes que conservan la función ovárica y fueron intervenidas de un cáncer de mama con RH + y factores de alto riesgo (nivel de evidencia IB).<sup>196,197</sup> Las pacientes de bajo riesgo con ganglios negativos no deben recibir de forma rutinaria adyuvancia extendida. La duración total de la terapia adyuvante no debe superar los 10 años (nivel de evidencia IA). La realización de una terapia extendida tiene riesgo y efectos secundarios, que deben ser sopesados frente al pequeño beneficio que se puede obtener.

Recomendaciones	NE	GR
Se recomienda tamoxifeno durante 5 años a mujeres premenopáusicas al momento del diagnóstico de cáncer de mama. Tamoxifeno es el tratamiento de elección en pacientes de bajo riesgo. <sup>84</sup>	I	A
Se recomienda tamoxifeno o inhibidor de aromatasas durante 5 años asociado a supresión o ablación ovárica en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama receptores hormonales positivos y características de alto riesgo de recidiva.	I	A
Se recomienda el tratamiento con hormonoterapia en mujeres con receptores estrogénicos positivos $\geq 1\%$ en todos los grupos de edad. <sup>199</sup>	I	A

### 10.5.2. Tratamiento hormonal adyuvante en mujeres postmenopáusicas

La NCCN<sup>84</sup> define la menopausia como el cese permanente de las menstruaciones y es el término utilizado en el tratamiento del cáncer de mama que incluye un descenso permanente de la síntesis de estrógenos en el ovario.

Los criterios para determinar la menopausia incluyen:

- ▶ Ooforectomía bilateral previa.
- ▶  $\geq 60$  años
- ▶  $\leq 60$  años y amenorrea de más de 12 meses de duración en ausencia de tratamiento con QT, tamoxifeno o supresión ovárica y los niveles de FSH y estradiol están en el rango postmenopáusico.
- ▶ Si toman tamoxifeno y tienen  $< 60$  años y los niveles de FSH y estradiol están en el rango postmenopáusico.

Las alternativas de terapia hormonal en pacientes postmenopáusicas incluyen tamoxifeno y los inhibidores de aromatasas durante un periodo de 5 años, que debe incluir al menos de forma parcial un inhibidor de la aromatasas. Si existe intolerancia a un IA, se puede intentar el cambio a otro inhibidor o a tamoxifeno.<sup>84</sup> La elección de uno u otro fármaco está determinada por el perfil de efectos secundarios y las preferencias de la paciente.



**Adyuvancia extendida:** se puede considerar el uso de terapia endocrina durante más de 5 años en las pacientes de alto riesgo.<sup>200</sup> El estudio IDEAL<sup>201</sup> no ha encontrado diferencias entre 2,5 y 5 años de inhibidor de aromatasa tras 5 años de cualquier terapia hormonal. Las pacientes de bajo riesgo con ganglios negativos no deben recibir de forma rutinaria adyuvancia extendida. La duración total de la terapia adyuvante no debe superar los 10 años (nivel evidencia IA). La realización de una terapia extendida tiene riesgo y efectos secundarios, que deben ser sopesados frente al pequeño beneficio que se puede obtener.

Se recomienda vigilancia de la densidad mineral ósea en las pacientes a tratamiento con IA y revisión ginecológica en las pacientes no histerectomizadas a tratamiento con tamoxifeno. Debería considerarse la administración de bisfosfonatos orales o endovenosos en las pacientes posmenopáusicas candidatas a hormonoterapia adyuvante sistémica. Las recomendaciones de estudios o controles indicados en las pacientes a tratamiento con hormonoterapia se recogen en el tema 13, seguimiento.

Recomendaciones	NE	GR
Se recomienda tamoxifeno durante 2-3 años seguido de IA (inhibidor de la aromatasa) durante 2-5 años. <sup>84</sup>	I	A
Se recomiendan IA durante 2-3 años seguido de tamoxifeno durante 2-3 años hasta completar 5 años. <sup>84</sup>	I	A
Se recomiendan IA durante 5 años. <sup>84</sup>	I	A
Se recomienda tamoxifeno durante 5 años seguido de IA durante 3-5 años. <sup>84</sup>	I	A
Si están contraindicados los IA o no se toleran se recomienda tamoxifeno durante 5 años. <sup>84</sup>	I	A
Se recomienda el tratamiento con hormonoterapia en mujeres con receptores estrogénicos positivos ( $\geq 1\%$ ) en todos los grupos de edad. <sup>199</sup>	I	A

En caso de tratamiento concomitante con tamoxifeno y antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), se recomienda evitar inhibidores potentes de la enzima del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) (fluoxetina, paroxetina) y optar por otros fármacos como venlafaxina o citalopram.<sup>84</sup>

## 11. TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE

### 11.1. Generalidades

Se denomina **tratamiento sistémico neoadyuvante o primario** al que se realiza previo a la cirugía. Sus ventajas son:<sup>202</sup>

- ▶ Permite incrementar los tratamientos quirúrgicos conservadores.
- ▶ No produce diferencias en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global entre la quimioterapia primaria y la adyuvante.
- ▶ Reduce la tasa de ganglios axilares metastásicos.
- ▶ La respuesta al tratamiento sistémico primario es un factor pronóstico, las mujeres que tienen una respuesta completa tienen mayor supervivencia que las que no responden, particularmente las triple negativas y las HER2+.

El tratamiento sistémico primario o neoadyuvante es estándar en el cáncer de mama locorregionalmente avanzado e irreseccable de inicio (estadios III, excepto el T3N1M0). Actualmente, también se puede contemplar esta actitud terapéutica en las pacientes con tumores reseccables (estadios II y T3N1M0) que cumplan al diagnóstico todos los criterios para realizar cirugía conservadora excepto por el tamaño (relación tamaño del tumor / tamaño de la mama) y siempre que la paciente desee conservar la mama.<sup>202</sup>

La indicación del tratamiento sistémico primario será una decisión que debe ser acordada por el Comité de Cáncer de Mama.

En cuanto a los **requisitos previos al tratamiento neoadyuvante**, los casos que se incluyan para tratamiento sistémico primario serán estadificados siguiendo el procedimiento habitual:<sup>203</sup>

- ▶ Técnicas de imagen habituales: mamografía, ecografía y resonancia magnética, según el criterio del servicio de radiodiagnóstico, que permitan definir el estadio clínico local y decidir el tipo de tratamiento quirúrgico que se puede indicar a la paciente.
- ▶ Biopsia con aguja gruesa (BAG ó BAV) del tumor primario con determinación por anatomía patológica de tipo y grado del tumor, receptores hormonales (estrógeno y progesterona), HER-2 y Ki67.
- ▶ Valoración ecográfica de la axila para confirmar la negatividad o positividad de la exploración física y realizar PAAF o BAG en el último supuesto. Cuando la exploración ecográfica axilar no evidencie ganglios patológicos o la PAAF o BAG sean claramente negativas, se asumirá como N0, y se podrá plantear la biopsia de ganglio centinela postquimioterapia.
- ▶ Colocación de "clip" de marcaje en los casos de lesión única en los que se plantee cirugía conservadora (con vistas a localización prequirúrgica), y en aquellos otros que indicándose mastectomía, se prevea respuesta completa o casi completa con el fin de facilitar su localización en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Al tratarse de tumores de cierto tamaño el marcaje se hará habitualmente mediante guía ecográfica, debiendo realizarse preferiblemente antes del inicio del tratamiento sistémico.

## 11.2. Modalidades de tratamiento sistémico neoadyuvante

Para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama son válidos los mismos esquemas de quimioterapia utilizados para el tratamiento adyuvante que contengan antraciclinas y taxanos.<sup>84,202</sup>

Se recomienda administrar todo el tratamiento previsto antes de la cirugía, sin interrupciones, con el objeto de obtener la máxima respuesta posible (entre 6-8 ciclos cada tres semanas).<sup>202</sup> El cambio de esquema terapéutico durante la neoadyuvancia en base a una pobre respuesta clínica (escasa respuesta o progresión) debe ser considerado antes de la cirugía del primario. En los subtipos triple negativos y HER2 positivos la respuesta patológica completa tras tratamiento neoadyuvante se correlaciona con un mejor pronóstico.<sup>204</sup>

Tras la cirugía se valorará si requiere otros tratamientos, como hormonoterapia en los casos con positividad de receptores o continuar con trastuzumab hasta completar 1 año en aquellas pacientes HER2 positivas.

Las **modalidades** son:

- ▶ Tratamiento neoadyuvante en tumores HER2 positivos.

En aquellas pacientes con tumores que sobreexpresen HER2 en la biopsia diagnóstica, la asociación de trastuzumab y pertuzumab al esquema de quimioterapia empleado, en concreto al taxano, aumenta de una forma estadísticamente significativa las respuestas completas.<sup>205</sup> La adición de pertuzumab neoadyuvante se plantea fundamentalmente en tumores a partir de 2 cm y/o ganglios positivos. No se deben administrar al mismo tiempo antraciclinas y trastuzumab por los efectos cardiotoxicos. Una vez completado el tratamiento primario y tras la cirugía, completar trastuzumab hasta 52 semanas de tratamiento.<sup>84</sup>

- ▶ Tratamiento neoadyuvante en tumores HER2 negativos y receptores hormonales negativos (triple negativos). Se trata de tumores muy sensibles a la quimioterapia pero de muy mal pronóstico. Se usa el mismo esquema de quimioterapia que el empleado en la adyuvancia, que incluye el uso de antraciclinas y taxanos secuenciales, completando toda la quimioterapia antes de la cirugía. Se deberían considerar esquemas que incluyan carboplatino, que se asocian con mayor tasa de respuestas patológicas completas.<sup>206</sup>

- ▶ Tratamiento neoadyuvante en tumores HER2 negativos y receptores positivos.

Son tumores de una quimiosensibilidad moderada con muy escasas posibilidades de obtener una respuesta completa patológica, lo cual no impide que se pueda obtener una disminución del tamaño tumoral y poder acceder a una cirugía conservadora en casos seleccionados.

- ▶ Hormonoterapia neoadyuvante.

Se recomienda valorar neoadyuvancia hormonal únicamente en tumores con una alta positividad de receptores hormonales. Queda restringida a casos seleccionados como pacientes ancianas o con importantes comorbilidades o carcinomas lobulillares de mama. La duración recomendada mínima es de 16 semanas y el tratamiento de elección son los inhibidores de aromatasa. La hormonoterapia neoadyuvante no se plantea como tratamiento primario para conseguir una cirugía conservadora.

### 11.3. Valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante

#### Valoración de la respuesta clínica

Durante el tratamiento sistémico primario, en los tumores palpables, se valorará su evolución antes de cada ciclo de tratamiento. En el caso de respuesta clínica se completará el tratamiento antes de la cirugía. Si no se objetiva respuesta durante el tratamiento se debe valorar un cambio de régimen. En el caso de continuar sin respuesta o en progresión locorregional tras dicho cambio, se considerará otra opción terapéutica (radioterapia preoperatoria y/o cirugía).

Tras finalizar el tratamiento primario, se debe realizar la evaluación de la respuesta del tumor primario y la axila (si era negativa de inicio su reevaluación), mediante la exploración física y las técnicas de imagen empleadas previamente al tratamiento (mamografía +/- ecografía +/- resonancia magnética) según se valore el realizar cirugía conservadora o radical.

#### Valoración de la respuesta radiológica

Se realizará según clasificación consensuada en GEICAM como:

1. No respuesta: cuando no se observen cambios o se vea progresión.
2. Respuesta parcial menor: reducción del tamaño tumoral menor del 50%.
3. Respuesta parcial mayor: reducción del tamaño tumoral mayor del 50%.
4. Respuesta completa: ausencia de tumor residual.

#### Valoración de la respuesta anatomopatológica

Los criterios para la valoración de la respuesta al tratamiento tanto en el tumor como en los ganglios se describe en el apartado 5.3 (Valoración microscópica de la respuesta al tratamiento primario sistémico).

## 11.4. Tratamiento tras neoadyuvancia

### Tratamiento quirúrgico tras neoadyuvancia

Se debe realizar a las 3-4 semanas de finalizado el tratamiento neoadyuvante, si no existe contraindicación.

Cuando se cumplan criterios para realizar cirugía conservadora y la paciente lo desee, se hará extirpación de la zona de tumor residual observada en las imágenes de evaluación de respuesta o de la zona marcada previamente si se produce una respuesta completa clínica (por imagen) con el margen macroscópico que se considere apropiado. Se deben seguir los requisitos de orientación de la pieza, radiografía de la pieza y marcaje del lecho quirúrgico recomendados cuando se realiza cirugía conservadora de inicio.

Las indicaciones de cirugía de la axila (linfadenectomía) en el momento actual son: axila patológica pretratamiento (confirmación citológica o histológica) y si al realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela postquimioterapia existe cualquier afectación tumoral residual en los ganglios extirpados ([ver apartado 6.1.1](#)).

### Radioterapia tras neoadyuvancia

La indicación de radioterapia postoperatoria se hace en función del estadio clínico previo al tratamiento primario.

### Quimioterapia tras neoadyuvancia

En las pacientes triple negativas que no alcancen una respuesta patológica completa tras la quimioterapia neoadyuvante se debería considerar el uso de capecitabina adyuvante durante 6 u 8 ciclos. En el estudio Create-X<sup>207</sup> se asoció con una mejoría en la SLE y SG (nivel evidencia IB).

Recomendaciones	NE	GR
La quimioterapia neoadyuvante está indicada en tumores HER2 positivos y triple negativos localmente avanzados.	I	A
Los inhibidores de aromatasas son los fármacos de elección frente a tamoxifeno en las mujeres postmenopáusicas RH+ y HER2- en las que esté indicado realizar neoadyuvancia con hormonoterapia.	I	A

## 12. INTEGRACIÓN Y SECUENCIA DEL TRATAMIENTO LOCORREGIONAL Y SISTÉMICO

Con los esquemas secuenciales resulta inevitable el aplazamiento de alguna de las modalidades de tratamiento y una manera de evitarlo podría ser el empleo de esquemas intercalados (alternantes) o concomitantes. Actualmente hay en marcha ensayos clínicos buscando el esquema de tratamiento, bien concomitante o secuencial,<sup>208</sup> que produzca mayor beneficio. Lo que se puede recomendar en la actualidad es evitar la concomitancia de la RT con las antraciclinas por la cardiotoxicidad que producen.

### 12.1. Integración del tratamiento adyuvante postmastectomía

#### Cirugía-Quimioterapia-Radioterapia

Quimioterapia. Se recomienda iniciarla entre las semanas 2 y 12 tras la cirugía. En mujeres premenopáusicas con ganglios positivos y receptores hormonales negativos antes de la 3ª semana.

Radioterapia. Se debe iniciar a las 4-6 semanas después de terminar la QT, procurando que no transcurran más de 7 meses entre la mastectomía y el inicio de la RT.

#### Cirugía-Radioterapia

Cuando no se administre quimioterapia adyuvante, la radioterapia debe iniciarse entre la 4ª y 8ª semanas tras la cirugía.

#### Hormonoterapia

En caso de estar indicada hormonoterapia, se iniciará de 1 a 4 semanas tras finalizar la quimioterapia, para evitar algún efecto antagonista. No debe administrarse quimioterapia y tratamiento hormonal simultáneamente.<sup>209</sup>

El tratamiento hormonal, se puede administrar de forma simultánea con la RT, pues aunque existe alguna referencia al riesgo de leve fibrosis pulmonar, no ha sido corroborado en la mayoría de las revisiones.

## 12.2. Integración del tratamiento adyuvante tras cirugía conservadora

### Cirugía-Quimioterapia-Radioterapia

Quimioterapia: se debe iniciar lo antes posible a partir de la 2ª semana tras la cirugía con las mismas recomendaciones del apartado 10.4.

Radioterapia: se iniciará a las 4 semanas de finalizar la quimioterapia.

### Cirugía-Radioterapia

La radioterapia debe iniciarse entre la 4ª y 8ª semanas tras la cirugía.

### Hormonoterapia

Las pautas son las mismas que tras mastectomía.<sup>210</sup>

## 12.3. Integración de las distintas terapias tras tratamiento sistémico neoadyuvante

### Quimioterapia-Cirugía-Radioterapia

Tras la QT neoadyuvante, la cirugía se debe realizar entre la 2ª y 4ª semanas, evitando hacerlo más allá de la 6ª semana de finalizada la QT.

La RT se iniciará entre la 4ª y la 8ª semana de la cirugía.

En caso de estar indicada, la QT adyuvante tras la cirugía se reiniciará lo antes posible a partir de la 2ª semana.

La RT se iniciará a las 4 semanas de la quimioterapia.

### Quimioterapia-Radioterapia

La RT se inicia a las 4 semanas de la QT.

## 13. SEGUIMIENTO

Los **objetivos** del seguimiento son:

1. Detectar lesiones potencialmente curables, como recurrencias locales o nuevo cáncer de mama en la mama contralateral.
2. Monitorizar el tratamiento adyuvante.
3. Evaluar y mejorar la tolerancia a los posibles efectos secundarios subagudos del tratamiento y si es posible tratarlos.
4. Soporte psicológico continuado.
5. Educación para la salud.

Respecto a la **periodicidad**, cuando se indique algún tipo de tratamiento complementario, durante el mismo y en la fase en la que puedan aparecer complicaciones agudas, el seguimiento debe estar a cargo del equipo que lo realice. Tras finalizar dicho tratamiento, el seguimiento debe ser realizado de forma coordinada entre los especialistas implicados en los tratamientos de las pacientes, sin que se produzcan duplicidades en las visitas médicas y/o pruebas realizadas.

La información del seguimiento debe estar a disposición de los servicios implicados por razones de calidad, control de resultados o investigación.

El seguimiento debe realizarse cada 6 meses durante los 3 primeros años y luego anualmente.

La duración de dicho seguimiento no queda establecida en ninguna de las guías revisadas.<sup>83,211,212</sup> El tiempo medio de seguimiento en la Unidad de Patología Mamaria, vendrá definido por la duración del tratamiento adyuvante y el riesgo de cada paciente, valorando el posible seguimiento posterior a nivel de asistencia primaria, siendo necesario una buena conexión entre los distintos niveles asistenciales.

Las **pruebas indicadas** en el seguimiento son:

- ▶ **Historia clínica** con el objetivo de detectar síntomas que sugieran posibilidad de recidiva o metástasis: nódulos, dolores óseos, disnea, cefaleas persistentes, dolor torácico, dolor abdominal.
- ▶ **Examen físico** que incluirá la exploración de ambas mamas, de la cicatriz, cadenas ganglionares, extremidades superiores y puntos óseos dolorosos así como la pared torácica y abdominal, tratando de encontrar patología relacionada con el cáncer de mama o con los tratamientos aplicados.
- ▶ **Pruebas de imagen de la mama:** el seguimiento de pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama debe hacerse mediante mamografía anual. Estas pacientes son excluidas de los programas de detección precoz. La solicitud de la mamografía anual debe realizarse por parte del servicio quirúrgico de origen de la paciente.
  - En pacientes con cirugía conservadora el primer control mamográfico no debe realizarse antes de los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento radioterápico.
  - Sería recomendable realizar mamografía en aquellas pacientes mastectomizadas con reconstrucción en las que pueda quedar tejido residual.
  - La ecografía axilar no tiene indicación en el seguimiento. Se ha demostrado escaso rendimiento en la detección de recurrencia axilar en pacientes sin linfadenectomía axilar, incluso con micrometástasis (el pronóstico de T1N1mic es el mismo que el de T1N0).



- ▶ **Pruebas complementarias** pertinentes, en relación con síntomas de sospecha o hallazgos en la exploración.
- ▶ Pruebas complementarias durante el tratamiento con hormonoterapia.
  - En el programa que el tratamiento incluye **Tamoxifeno** en paciente asintomática, debe realizarse exploración ginecológica trienal hasta los 65 años, y ecografía sólo si sangrado. No se ha demostrado que el cribado previo al tratamiento ni durante éste sea efectivo en reducir la mortalidad por cáncer de endometrio. Se recomienda en ambos casos ecografía y biopsia endometrial sólo en caso de sangrado genital anómalo.
  - Si el tratamiento incluye **Inhibidores de la Aromatasa**, debe incluir al menos una densitometría y seguimiento posterior individualizado en función de resultados, para valorar la descalcificación que pueden potenciar estos fármacos.

**No están justificados** para la atención rutinaria de seguimiento, las siguientes pruebas:

- ▶ Hemograma, pruebas de función renal y hepáticas.
- ▶ Placa de tórax.
- ▶ Gammagrafía ósea.
- ▶ Ecografía hepática.
- ▶ PET.
- ▶ Marcadores tumorales.

En el **carcinoma ductal *in situ***, el seguimiento es similar a las lesiones de invasivas de bajo riesgo ([ver capítulo 17](#)).

No se recomienda un seguimiento específico en función de factores de riesgo de recidiva, ya que no hay evidencia de que un seguimiento más intenso tenga repercusión en la supervivencia. La mayoría de las recurrencias las descubren las pacientes entre las visitas al/a la médico/a.

## 14. SECUELAS Y TRATAMIENTO TRAS UN CÁNCER DE MAMA

### 14.1. Secuelas postradioterapia

Los efectos secundarios de la radioterapia son consecuencia del daño producido en los tejidos sanos situados dentro del campo de irradiación, pudiendo ser agudos o crónicos.<sup>213,214,215</sup>

Su aparición depende de la dosis total, de la dosis por sesión, del volumen irradiado, de los tratamientos asociados (cirugía, quimioterapia), de las enfermedades asociadas y de la susceptibilidad individual.

Los efectos agudos que se observan durante el tratamiento, son consecuencia de destrucción celular en los tejidos sanos de renovación rápida incluidos dentro del campo irradiado. Son pasajeros y desaparecen a las pocas semanas de finalizar el tratamiento (entre 2 a 6 semanas). Suelen ser aceptables mediante medidas de soporte adecuadas y aunque pueden interferir con la administración del tratamiento, es excepcional interrumpirlo por una toxicidad aguda.

Los efectos tardíos responden a un proceso complejo que involucra a las células parenquimatosas, mesenquimales, endoteliales y a los fibroblastos. Derivan del daño producido en el tejido vasculo-conectivo de soporte y afecta sobre todo a las arterias de pequeño y mediano calibre.

Los cambios aparecen a partir de los 90 días del final de la radioterapia o tras periodos largos, incluso años. Las manifestaciones clínicas se instalan paulatinamente y suelen estabilizarse pero en algunos casos pueden llegar a progresar y a alterar la calidad de vida de la paciente. Pueden llevar a cambios permanentes y constituir las secuelas postradioterapia.

#### 14.1.1. Reacciones agudas

Como síntoma general el único que se puede observar es una astenia moderada en el 50% de las pacientes, más frecuente e intensa en aquellas que han recibido quimioterapia previa o que estén con un tratamiento anti hormonal concomitante.

En las zonas irradiadas se observan reacciones específicas principalmente en la piel y en el tejido subcutáneo.

**Radiodermatitis:** es el efecto adverso agudo más frecuente, se describen varias etapas en función de la dosis recibida.

Los primeros cambios que se observan en la piel son un eritema, un edema y un aumento del calor local, que alcanzan un máximo a partir de los 20-40 Gy (2<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> semana de tratamiento).

Si la dermatitis progresa, aparece un prurito, una hiperpigmentación y una descamación seca esto ocurre en más del 50% de las pacientes.

Del 6 al 10% de las pacientes evoluciona hacia una descamación húmeda con exudado seroso, síntoma doloroso que se localiza principalmente en los pliegues (surco submamario, axila).

**Faringitis:** en las pacientes que precisen de una irradiación ganglionar puede aparecer una disfagia leve.

### 14.1.2. Reacciones tardías

Se producen a distintos niveles:

#### ► Toxicidad cutánea.

El resultado estético y funcional del tratamiento del cáncer de mama depende de los efectos tardíos cutáneos y subcutáneos. Tras la cirugía conservadora se alcanza actualmente un resultado estético bueno o excelente en el 80-90% de los casos.

Tras un periodo de latencia que puede oscilar entre 2 y 10 años, la piel y el tejido subcutáneo pueden presentar los siguientes cambios:

- Hiper o hipopigmentación con depilación permanente de las áreas irradiadas.
- Telangiectasias: por pérdida de las células endoteliales de los capilares que se hacen visibles a través de una dermis atrófica.
- Esclerodermia circunscrita: zonas parcheadas de induración, blanquecinas o amarillentas.
- Fibrosis radica: Entre un 10 y un 50% de las pacientes presenta una fibrosis moderada del tejido celular subcutáneo principalmente localizada en el lecho quirúrgico. Sin embargo, en 10% de los casos esta fibrosis es severa con retracción de los tejidos. Generalmente la fibrosis no es homogénea y es imprescindible descartar una recidiva local. La fibrosis establecida no tiene tratamiento específico.
- Atrofia cutánea: la necrosis tisular es la complicación cutánea más grave. Se observa en un 0,2% de los tratamientos y su aparición suele estar relacionada con un traumatismo o con una biopsia. Su resolución es lenta con cuidados tópicos prolongados. No obstante, en numerosos casos, la cirugía plástica reparadora es el único tratamiento.
- La celulitis radica es una reacción semitardia cuya incidencia es del 2,5% y suele aparecer entre 9 días y 4 años del final del tratamiento. Se presenta con dolor, calor y enrojecimiento de la mama tratada, el cuadro remite con antibioterapia y antiinflamatorios por vía oral. Sin embargo un 25% de las pacientes requieren tratamiento endovenoso. Si la clínica persiste se debe realizar una biopsia para descartar una recurrencia tumoral.

#### ► Toxicidad pulmonar.

- Neumonitis radica. Es un efecto semitardio y circunscrito en el tiempo desde 4 meses de la radioterapia hasta los dos años. Puede ser asintomática, con expresión únicamente radiológica, o bien presentarse como un cuadro de tos seca, disnea de esfuerzo y fiebre. Su tratamiento consiste en corticoterapia y antibioterapia de 15 días a 3 semanas.

Depende del volumen pulmonar incluido en el campo de tratamiento, de los tratamientos sistémicos previos o concomitantes y de los antecedentes de enfermedad pulmonar.

Su incidencia es del 1% en las pacientes que reciben irradiación solo de la glándula mamaria, y del 3% si se incluye el drenaje ganglionar. La asociación de quimioterapia con taxanos y metotrexato incrementa este riesgo hasta un 9%, sobre todo si es concomitante a la radiación.

- Fibrosis pulmonar: suele ser un hallazgo radiológico en los vértices pulmonares de las pacientes que recibieron una irradiación de las áreas ganglionares.

### ► Toxicidad cardiaca.

La irradiación de la mama o pared izquierda con inclusión de las cadenas ganglionares sobre todo de la cadena mamaria interna pueden presentar reacciones cardiacas tardías aunque estas son poco probables con las técnicas actuales si no existen antecedentes de enfermedad coronaria.

Se puede producir:

- Pericarditis. Es la manifestación más frecuente, con una incidencia del 0,4%. Habitualmente asintomático se resuelve, en general, de modo espontáneo.
- Enfermedad arterial coronaria. Entre 10 a 15 años después de la radioterapia se puede observar un aumento del riesgo de padecer angina de pecho. Su incidencia es de menos del 1%.

### ► Linfedema.

Es uno de los cuadros clínicos observados que más interfiere con la calidad de vida de las pacientes. Su incidencia y severidad están relacionadas con la extensión de la disección axilar, la radioterapia y la radiodermatitis en la región axilar y puede variar entre un 5 y un 25%. El tratamiento incluye medidas profilácticas, rehabilitación y manguitos de compresión.

### ► Plexopatía braquial.

Es una complicación rara (<1%) y grave de la irradiación de los ganglios supraclaviculares. Depende de la dosis total y sobre todo de la dosis por sesión.

### ► Fractura costal.

Es un efecto no deseado poco frecuente, con una incidencia del 1,8% y un tiempo medio de aparición de 12 meses.

- La aparición de **segundos tumores** tras una radioterapia adyuvante es muy baja, la incidencia de sarcomas en el área irradiada es del 0,2% a los 10 años de seguimiento.

## 14.2. Secuelas por tratamiento oncológico

Vamos a referirnos en este apartado a las secuelas de los tratamientos oncológicos, tanto producidos por la quimioterapia, hormonoterapia y/o terapias dirigidas. Existe un documento complementario más detallado sobre los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia, disponible on line en la página web:

<https://www.astursalud.es/documents/31867/36144/Guia+Quimioterapia+para+pacientes.pdf/92ad7810-7030-9e07-d532-9d56f3f7bb3d?version=1.0>

En la página web de la Sociedad Española de Oncología Médica está en el enlace:

<https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos>

Cada paciente experimenta los efectos de los tratamientos para el cáncer de mama de forma diferente, y en la mayoría de los casos transitorios. Se recomiendan los hábitos de vida saludables, insistiendo en realizar ejercicio físico habitual y procurar mantenerse en normopeso.

A continuación se recogen los efectos más frecuentes:

- ▶ Efectos físicos:
  - Fatiga.
  - Artralgias.
  - Náuseas y vómitos.
  - Alteraciones del hábito intestinal (estreñimiento o diarrea).
  - Alopecia (dependiendo del fármaco utilizado).
  - Infertilidad.
  - Neuropatía sensitiva periférica (hormigueos y/o falta de sensibilidad en manos y pies, en los casos más graves incluso dolor).
  - Deterioro cognitivo leve, con déficit de concentración y de la memoria inmediata.
  - Alteración de la esfera sexual como pérdida de la libido.
- ▶ Efectos emocionales y sociales. La ansiedad, el miedo a la recaída, la alteración de la imagen corporal, la depresión, son problemas que pueden aparecer durante y/o después de finalizar la quimioterapia, incluido el periodo de hormonoterapia en caso de estar indicada. Se recomienda a las pacientes que consulten ante la aparición de algunos de estos síntomas, ya que en ocasiones pueden precisar apoyo psicológico.

### 14.3. Aporte de la rehabilitación a la unidad de mama

Según la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, el/la médico/a rehabilitador/a debe formar parte de la Unidad de Mama, sin embargo, de acuerdo con la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA) solo ocurre en el 59% de los Hospitales Públicos.<sup>216</sup>

Entre las posibles secuelas tras el tratamiento del cáncer de mama las más frecuentes son:

1. El síndrome de la red axilar.
2. La limitación funcional de la articulación gleno-humeral.
3. El linfedema del brazo homolateral.
4. La linfangitis.
5. El síndrome de dolor postmastectomía.

Lo ideal sería que todas las pacientes linfadenectomizadas fuesen vistas por protocolo por el/la médico/a rehabilitador/a en un corto periodo de tiempo tras la cirugía; o bien que, ante la sospecha de cualquiera de estas complicaciones pudiera ser derivada al/a la médico/a rehabilitador/a, para su adecuada valoración, sin promesas de ningún tratamiento específico, que siempre corresponderá determinar al/a la especialista.

## 1. Síndrome de la red axilar ó axillary web syndrome

Ocurre como consecuencia de un daño en el sistema venoso y linfático (hipercoagulabilidad local) tras la linfadenectomía axilar o la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.<sup>217</sup>

Se trata de un proceso autolimitado y probablemente infradiagnosticado, descrito por primera vez por Alexander Moskovitz en 2001 en la "American Journal of Surgery".<sup>218</sup>

Se caracteriza por dolor, limitación del hombro en flexión y abducción y sobre todo, la aparición de un cordón visible y/o palpable en axila o cara interna del miembro superior ipsilateral.<sup>219,220,221</sup> Incluso pueden observarse por la cara antecubital del antebrazo llegando hasta la muñeca o la base del pulgar.

Es un proceso benigno. Normalmente mejora con ejercicios específicos domiciliarios, que son explicados y entregados por escrito en las consultas de rehabilitación. Desaparece entre 1 y 6 meses. Apenas un pequeño porcentaje necesitará un tratamiento rehabilitador hospitalario específico.<sup>222</sup>

## 2. Limitación funcional de la articulación gleno-humeral

La disección axilar, la cirugía de la mama y la radioterapia generan limitación de la movilidad del hombro, en mujeres afectadas de cáncer de mama.<sup>223</sup> Se ha observado una menor movilidad en test analíticos y funcionales.<sup>224</sup> Hasta el 76,36% pueden presentar algún grado de limitación en la movilidad de articulación gleno-humeral.<sup>222</sup>

El inicio tardío de la actividad en el brazo es otro factor de riesgo.<sup>223</sup> Hasta el 80% pueden mejorar solo tras tratamiento domiciliario con ejercicios activos y auto-asistidos de hombro.<sup>222</sup> Es recomendable la estandarización de programas de rehabilitación y actividad física adaptados a las necesidades individuales de cada paciente, como parte del tratamiento integral.<sup>224</sup>

Algunos estudios recientes abogan por el ejercicio aeróbico, isotónico, incluso el fortalecimiento muscular para mejorar las complicaciones y secuelas tras el tratamiento del cáncer de mama no solo la movilidad, si no el dolor y el linfedema.<sup>225,226</sup>

## 3. Linfedema

### Definición y conceptos relevantes

El sistema linfático está constituido por una red de vasos linfáticos, tejidos y órganos que transportan la linfa por todo el cuerpo. El líquido intersticial contribuye habitualmente a la nutrición de los tejidos. El 90% de este líquido retorna al sistema circulatorio a través de los capilares venosos. El 10% restante, compuesto por proteínas de alto peso molecular, células inmunocompetentes, bacterias... que son demasiado grandes para ser reabsorbidas por los capilares venosos, fluyen a través de los linfáticos a los ganglios.

En caso de disfunción o ausencia de los linfáticos, las proteínas de alto peso molecular y el resto de material celular quedan atrapados en el intersticio con la retención de líquido osmóticamente asociado formando así el linfedema.

Se presenta cuando la linfa no puede circular como debe, puede ser primario por desarrollo anormal del sistema linfático o secundario a la extracción de los ganglios linfáticos; siendo la linfadenectomía axilar por cáncer de mama la causa más frecuente de linfedema en los países desarrollados.<sup>227</sup>

Estudios prospectivos recientes han evidenciado que el 60% de las mujeres linfadenectomizadas desarrollan un edema de origen linfático de menos de 5 meses de evolución, que desaparece sin tratamiento. Surge el concepto de linfedema transitorio.<sup>227,228,229</sup> Pero si este se perpetúa en el tiempo y aumenta en tamaño, hasta al menos 2 cm a diferentes niveles, confirmado por volumetría (método más usado, que consiste en la medición perimetral de la extremidad superior), hablamos de linfedema clínico.

Es un proceso crónico en el que suelen formarse acúmulos de tejido adiposo subcutáneo en la zona afectada. Aunque se desconoce la causa de dicha proliferación, explica el hecho de que el tratamiento conservador no reduzca completamente el edema en el área afectada y se convierta en un proceso irreversible.<sup>230</sup>

No toda inflamación producida en la extremidad superior de una paciente linfadenectomizada es un linfedema: es importante diferenciarlo de otros tipos de edema venoso (inflamatorio, postraumático, síndrome nefrótico, desnutrición, insuficiencia cardíaca...) en los que el líquido es pobre en proteínas, puede ser revertido y no precisa tratamiento rehabilitador hospitalario;<sup>227</sup> o lipedema, que es una lipodistrofia o desorden de la distribución de la grasa subcutánea en las extremidades, asociado a edema y dolor, que suele ser bilateral, simétrica, afecta preferentemente a MMII (miembros inferiores) y responde peor a la terapia descongestiva compleja.<sup>231,232,233</sup>

El linfedema puede aparecer hasta en el 30% de las mujeres tratadas<sup>227</sup> por lo que es importante controlar los factores de riesgo y conocer las medidas preventivas que son fundamentales para evitar su aparición o disminuir su riesgo.

### **Factores de riesgo para el desarrollo de linfedema:**

#### Principales

- ▶ Cirugía con vaciamiento ganglionar (axilar, inguinal, etc.).
- ▶ Radioterapia en cadenas ganglionares.<sup>234</sup>
- ▶ Radiodermatitis posterior a radioterapia.
- ▶ Obesidad.

#### Secundarios:

- ▶ Infecciones recurrentes o complicaciones en la herida quirúrgica.
- ▶ "Traumas" en la extremidad de riesgo (picaduras, punciones, medición de la TA).
- ▶ Inflamación y afecciones crónicas recurrentes en la piel.
- ▶ Insuficiencia venosa crónica en particular síndrome postrombótico.
- ▶ Stripping de venas varicosas.
- ▶ Tumores que ejercen compresión en vasos linfáticos.
- ▶ Predisposición genética.
- ▶ Hipertensión.
- ▶ Malnutrición.
- ▶ Cirugía ortopédica.
- ▶ Fístula arterio-venosa para diálisis.
- ▶ Quimioterapia con taxanos.
- ▶ Habitar o viajar a áreas endémicas de filariasis.

- ▶ Enfermedades concurrentes: flebitis, hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca o renal.
- ▶ Inmovilización prolongada.
- ▶ Raza afroamericana.
- ▶ Viajes prolongados en avión.

Algunos autores defienden la existencia de cierta predisposición genética para desarrollar linfedema después del tratamiento de un cáncer de mama: existen 4 genes relacionados (rs315721, rs849530, rs158689 y rs3176861) y 3 haplotipos relacionados con la linfangiogénesis y la angiogénesis (haplotype A03, haplotype F03 y haplotype B03).<sup>229</sup>

### Estadificación del linfedema

El grupo de Trabajo del Décimo Congreso Internacional de Linfología (1985) sugirió la estadificación del linfedema independientemente de sus causas, en un grado subclínico latente y tres grados clínicos bien definidos (I, II precoz y tardío, III); de forma práctica, nosotros utilizamos el concepto de grado (leve, moderado y grave) en función de la diferencia volumétrica y estadio (I, II y III) en función de las características del linfedema (blando, consistente o firme, con signos de esclerosis o alteraciones cutáneas asociadas) que permite la evaluación de la eficacia del tratamiento y la comparación entre diferentes modalidades del mismo.<sup>232,233</sup>

Se recomienda su medición en el momento del diagnóstico, tras la terapia y en los posteriores seguimientos.

### Tratamiento del linfedema

Si se presenta un primer episodio de linfedema clínico, el/la médico/a rehabilitador/a prescribe un tratamiento rehabilitador específico que se denomina terapia descongestiva del linfedema (TDL), antes denominada terapia física descongestiva compleja (TDC). Consiste en drenaje linfático manual (técnica de Vodder ó Leducque), presoterapia neumática multisequencial y vendaje compresivo multicapa de baja elasticidad en terapia diaria o a días alternos, 2-3 veces / semana, unas 10-15 sesiones.<sup>232,233,235</sup>

- A.** Drenaje linfático. Existen dos técnicas: de Vodder o de Leducque. Es un masaje específico, suave y superficial que estimula los ganglios linfáticos y comprime los colectores vaciando el edema de la zona distal a proximal.
- B.** Presoterapia. Bombas de compresión secuencial multicompartimental, al menos 12 cámaras con presiones lineales (menor de 40 - 50 mmHg) de la zona distal a la proximal con sesiones diarias o alternas de duración variable, durante 2 ó 3 semanas. Su uso resulta controvertido, puesto que aunque reduce el edema, drena el líquido pero deja proteínas atrás que conduce a la recurrencia del edema y acelera la fibrosis. Contraindicado de forma crónica.
- C.** Vendaje compresivo hasta el día siguiente (al menos 23 horas) son vendajes de baja elasticidad o multicapa para reducir el edema al mejorar la eficiencia de la bomba muscular. Es una técnica complicada y requiere entrenamiento, presiones uniformes y progresivas.



Después deberá continuar con un tratamiento de mantenimiento de por vida, que incluye el seguimiento de las recomendaciones y cuidados de la piel, los ejercicios específicos, la realización de autovendajes multicapa (aprendidos en el hospital) en uso nocturno. Debe portar una prenda de compresión de tejido plano prescrita por el/la médico/a rehabilitador/a (financiada por la Seguridad Social), que debe llevarse en uso diurno al menos 12 horas. En esta Comunidad Autónoma, esta prenda puede ser cambiada después de los 6 meses de uso, o antes de estos, por defecto de fabricación y a cargo de la empresa que lo fabricó. . Las prendas de compresión constituyen la piedra angular del tratamiento del linfedema y se pueden indicar como tratamiento único o asociadas al drenaje o el vendaje multicapa.<sup>232</sup>

En los últimos años ha surgido una técnica, llamada vendaje neuromuscular o kinesioteipio (KT) que puede ser un complemento al tratamiento del linfedema. Se trata de unas bandas adhesivas, elásticas y resistentes al agua que se utilizan también para lesiones deportivas agudas, contracturas y edema venosos. Las fuerzas de tracción aumentan el espacio entre piel y fascia y promueven el flujo linfático. En la actualidad, no disponemos de evidencia científica que la avale, aunque se utiliza mucho en la práctica clínica.<sup>232</sup>

Sería interesante realizar además en los servicios de rehabilitación, al menos una vez al año la "Escuela de linfedema" se trata de unas charlas grupales divulgativas sobre la enfermedad que suelen ser muy bien aceptadas por las pacientes y mejora notablemente su grado de información. Podrían complementarse con talleres prácticos de repaso del auto-vendaje nocturno multicapa para las pacientes que lo precisen.

¿Cuándo se realiza tratamiento rehabilitador hospitalario del linfedema?:

En general la indicación de terapia intensiva del linfedema se reserva a 3 situaciones:

- a) Tras el diagnóstico inicial.
- b) Aumento significativo del edema crónico.
- c) Previa y tras cirugía del linfedema.<sup>232</sup>

Siempre y cuando no esté contraindicado por otros procesos.

#### 4. Linfangitis

La linfangitis aguda es la complicación más frecuente en pacientes con linfedema. Las primarias conocidas como linfangitis o erisipela y las secundarias o celulitis. Puede afectar hasta al 40% de las pacientes con linfedema. Los factores desencadenantes pueden ser picaduras, traumatismos, quemaduras o infecciones a distancia.<sup>231,232,235</sup>

Se caracterizan por dolor, aumento brusco del edema y eritema en el miembro afecto que aparece en horas, se puede acompañar de fiebre y en muchas ocasiones es confundida con el linfedema, no siendo lo mismo, puesto que se trata de una infección y se debe acudir al/a la médico/a de atención primaria.

El tratamiento de elección es antibiótico con amoxicilina- clavulanico 875/125mg cada 8 horas durante 15 días o amoxicilina-clavulánico 1000/62,5 mg/12h durante 15 días.

Si tras 48 horas hay pobre respuesta o empeoramiento habría que pasar a la vía intravenosa con cefazolina 1g/8 horas iv por lo que se debe derivar / acudir a urgencias hospitalarias.<sup>232</sup>

En caso de linfangitis de repetición podría utilizarse Penicilina G BENZATINA o Penicilina con Procaina 1.200.000-2.400.000 im 1 dosis al mes durante los meses de verano, incluso hasta 6 meses ó 1 año.

En la linfangitis está contraindicado el tratamiento rehabilitador (terapia descongestiva compleja), tanto el drenaje, como la presoterapia, incluso el vendaje multicapa; permitiéndose, según tolerancia, la prenda de compresión si presentaba un linfedema previo. No deben existir signos de infección activa para poder iniciar el tratamiento rehabilitador hospitalario específico, dado que podría empeorarlo.

## 5. Síndrome de dolor postmastectomía

El dolor crónico está presente después de la cirugía de mama entre el 23% y el 55% de las pacientes, generalmente es de origen nervioso neuropático, se manifiesta como alodinia, hiperalgia, hipoestesia, anestesia...

Actualmente no existe una definición estándar para este síndrome, pero la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) lo define como un dolor que ocurre tras cualquier cirugía de la mama, de severidad al menos moderada, cualidades neuropáticas, localizado en mama, pared torácica ipsilateral, axila y/o brazo, que dura al menos 6 meses y que puede ser exacerbado por los movimientos de la cintura escapular. Es más probable postmastectomía, pero puede ocurrir también tras tumorectomía.<sup>236</sup>

La persistencia de dolor postoperatorio crónico ha sido atribuida al daño o tracción del nervio durante el procedimiento, en particular al intercostobraquial, pero también al pectoral medial, al pectoral lateral, al toraco-dorsal o al nervio torácico largo. También puede deberse a una lesión radicular del plexo braquial postradioterapia o a un seroma crónico axilar postquirúrgico. En una revisión de 2003 Jung y colaboradores propusieron cuatro síndromes distintos: dolor de pecho fantasma, neuralgia intercostobraquial, dolor por neuroma y dolor en otros nervios lesionados.<sup>237</sup>

Este dolor puede ocasionar que se pierda la capacidad funcional del brazo, al no utilizarlo de manera correcta<sup>238,239</sup> y, por tanto, puede beneficiarse de tratamiento analgésico oral o tópico, así como de terapia física; podrían ser derivadas al/a la médico/a rehabilitador/a para su valoración diagnóstica e indicación terapéutica si procede.

## 15. TRATAMIENTO PSICOLÓGICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama representa un acontecimiento muy estresante en las personas que lo padecen y en todo su entorno familiar, por lo que están más expuestas a los efectos nocivos del estrés y a la incidencia de trastornos mentales.

Es frecuente que las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama presenten reacciones emocionales y en ocasiones alteraciones psicopatológicas que influyen en su evolución y en su calidad de vida. Emocionalmente, el cáncer de mama produce reacciones de ansiedad, tristeza y depresión, temor, ira y preocupaciones acerca de la posibilidad de recidiva y de muerte, entre otras.

### 15.1. El equipo asistencial y el apoyo psicosocial a las pacientes

Los **objetivos** son:

- ▶ Informar sobre opciones de tratamiento y servicios / recursos de atención o derivación disponibles en cada caso.
- ▶ Garantizar la continuidad de cuidado de modo que cada paciente pueda identificar a un profesional clave en su atención clínica.
- ▶ Establecer protocolos de derivación clínica a los servicios especializados de atención psicooncológica (psicólogos clínicos, psiquiatras, grupos de apoyo,...).
- ▶ Llevar a cabo una detección sistemática de problemas especiales, como la ansiedad y depresión.
- ▶ Entrenar a los profesionales en habilidades para comunicar información relevante.

El primer escalón de apoyo emocional profesional corresponde a los miembros del equipo asistencial (oncología, cirugía, enfermería y atención primaria...). Los miembros del equipo asistencial son tan responsables de la atención a los aspectos psicosociales de la enfermedad como lo son de los aspectos médicos o quirúrgicos. Ofrecer esta atención incluye facilitar que la paciente pueda compartir sus sentimientos o de mostrarse sensible y empático con sus reacciones emocionales.

El malestar emocional (distrés) será reconocido, monitorizado, documentado y tratado inmediatamente en todos los estadios de la enfermedad.<sup>84</sup> Se debería valorar el malestar emocional de todas las pacientes durante la visita inicial y la valoración debería identificar los niveles y el origen del mismo.

Se recomienda el uso de diferentes instrumentos de detección precoz de malestar emocional de manera rutinaria, en determinados momentos de la trayectoria de la enfermedad al objeto de lograr que la morbilidad psíquica sea correctamente identificada y tratada.<sup>240,241</sup> Los instrumentos más utilizados han sido la escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) (Anexo X) y el Cuestionario General de Salud (GHQ28 o GHQ12).

Se utilizan escalas visuales analógicas (EVA), en las cuales la paciente indica la intensidad (de 0 a 10) de los síntomas ansiosos y depresivos que presenta<sup>242</sup> y el Termómetro del Distrés con una metodología evaluativa similar, con una escala de medida de 0 a 10, donde 0 es igual a "No Distrés", 5 "moderado Distrés" y 10 "Extremo Distrés".<sup>243</sup> Estos instrumentos han demostrado su validez aunque con resultados inferiores al de la escala HADS.

## 15.2. Derivación a atención especializada psicológica

Son candidatas a interconsulta del especialista en psicooncología aquellas pacientes que presentan alguna de las siguientes características:

- ▶ Paciente o familiar que presentan un alto grado de estrés emocional o se sienten desbordadas por la situación que viven.
- ▶ Paciente o familiar con un trastorno adaptativo, acompañado de una sintomatología ansiosa y/o depresiva moderada.
- ▶ Paciente o familiar con algún tipo de trastorno mental según los criterios de la CIE-10.
- ▶ Paciente o familiar con mal afrontamiento a la enfermedad y al tratamiento, que evita pedir información sobre el manejo médico de su enfermedad, que presenta intenso miedo por la evolución o el fracaso terapéutico, que muestra incomunicación con la familia o amigos en general o conductas de incumplimiento terapéutico.

En la petición de interconsulta, el facultativo debe hacer constar si la demanda es de carácter urgente, preferente u ordinario, la edad de la paciente, el diagnóstico, estadio y tratamiento oncológico y la razón de interconsulta.

Las pacientes para las que se solicite atención psicológica deberán ser adecuadamente informadas por el facultativo responsable de la derivación acerca de dicha solicitud y estar de acuerdo con ser evaluadas por un profesional de la Salud Mental.

## 15.3. Tipos de intervenciones psicológicas

Las características comunes a los diferentes tipos de terapia son: la escucha empática, el refuerzo positivo, la tranquilización y el apoyo emocional. La mejor terapia es la que se adapta a las necesidades de la paciente.

Se han citado tres componentes eficaces en la mayoría de los estudios sobre intervenciones psicosociales en cáncer analizados y estas son: educación, habilidades de afrontamiento (incluye manejo de estrés, terapia cognitiva y entrenamiento conductual) y apoyo emocional.

Mientras que unas pacientes preferirán la privacidad de una consulta individual, para otras será de mucha ayuda el poder compartir en un grupo con otras personas que atraviesan por circunstancias parecidas, o acudir con su familia para discutir conflictos suscitados por la situación de enfermedad.

### Intervenciones psicoterapéuticas en pacientes con cáncer:

#### Intervenciones psicoeducativas

Modalidad estructurada de intervención que incluye educación para la salud, técnicas de afrontamiento, manejo del estrés, entrenamiento conductual. Entre sus ventajas se incluye la fácil implementación, la promoción de habilidades de solución de problemas y el incremento de la participación y las habilidades de afrontamiento activas en la paciente. Los contenidos fundamentales de estas intervenciones tienen que ver con la información educativa acerca de la enfermedad y sus complicaciones, con el entrenamiento en habilidades de afrontamiento de las diferentes situaciones y la facilitación de apoyo emocional.

### **Intervenciones cognitivo- conductuales**

Son las más frecuentes, primero, porque se han demostrado efectivas en la reducción del malestar emocional y el control de los síntomas físicos de los/las pacientes oncológicos/as y segundo, porque tienen una duración breve y pueden ser utilizadas únicamente para el control de determinados síntomas y la mejora de la calidad de vida.

### **Terapia psicológica adyuvante**

Es una intervención cognitivo-conductual que se diseñó específicamente para pacientes oncológicos/as. Es una forma de psicoterapia breve, focalizada que utiliza técnicas cognitivo-conductuales en formato individual. Trata de identificar los problemas significativos que deben afrontar estos/as pacientes y enseñarles técnicas cognitivo-conductuales de resolución de problemas, además de tratar de fomentar el "espíritu de lucha". El "espíritu de lucha" es un estilo de afrontamiento del cáncer que se relacionó positivamente con la supervivencia a la enfermedad y consiste en una actitud en la que el/la paciente acepta el diagnóstico plenamente pero adopta una actitud optimista que le lleva a luchar contra ella y a participar de las decisiones sobre su tratamiento.

### **Intervenciones somatosensoriales**

Aquí se agrupan todas las intervenciones que tienen en común el aumento de la conciencia somática e incluyen técnicas como la relajación, hipnosis, imaginación guiada y el mindfulness. Permiten trabajar sobre el estrés, la regulación emocional y el control del dolor. Puede ser beneficioso buscar la desactivación fisiológica mediante este tipo de estrategias.

### **Terapia interpersonal de la depresión (TIP)**

Terapia breve y focalizada. Utiliza cuatro focos prefijados para trabajar con el/la paciente. Estos focos son: el duelo, la transición de rol (de sano/a a enfermo/a), las disputas interpersonales (conflictos en las relaciones) y los déficits interpersonales (dificultades del/la paciente para iniciar y mantener relaciones interpersonales). Existe una adaptación de la terapia interpersonal para enfermos/as oncológicos/as que se lleva a cabo por teléfono, como un intento de superar las dificultades que la enfermedad le puede imponer al/la paciente para mantener contacto con el/la terapeuta.

### **Intervención breve focalizada en la crisis (counselling)**

Modalidad psicológica de intervención en pacientes con cáncer y sus familias. Se trata de un enfoque centrado en tratar de restaurar el sentido de control, dirección y esperanza. Los objetivos principales del counselling son: el control del malestar sobre el dolor, sobre los síntomas amenazantes, la ambigüedad en relación al pronóstico y los cambios en las relaciones interpersonales.

### **Intervenciones grupales**

La participación en un grupo permite la ruptura del aislamiento ante la enfermedad, la expresión abierta de emociones y preocupaciones, el apoyo emocional mutuo y el uso de estrategias de afrontamiento activo. Además, son modalidades de tratamiento muy eficientes en términos de costes y tiempo empleado. El formato grupal se utiliza en intervenciones psicoeducativas, cognitivo-conductuales, dinámicas, existenciales e integradoras entre otras.

### **Intervenciones familiares**

La enfermedad oncológica es un proceso individual y una experiencia relacional. Frecuentemente, la situación de enfermedad provoca un impacto emocional en el sistema familiar que no debe ser subestimado. Puede ser preciso explorar y abordar temas como los cambios de roles, la sobrecarga de los cuidadores, la comunicación entre los miembros y la función de apoyo social.

## 16. TRATAMIENTO DE LAS RECURRENCIAS Y DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El aspecto fundamental en el manejo de la enfermedad metastásica es el tratamiento sistémico con hormonoterapia, quimioterapia y/o tratamiento biológico. Dado que el tratamiento está en continua evolución en el contexto de ensayos clínicos, no se ha considerado oportuno hacer recomendaciones específicas para estas situaciones, recomendando que estas enfermas sean evaluadas por las unidades de mama para establecer un tratamiento individualizado que podrá consistir en la inclusión en ensayos clínicos.

Además del tratamiento sistémico puede actuarse a nivel local según la localización de la recurrencia y/o la metástasis. A continuación se describen los posibles tratamientos locales.

### Recidiva en pared torácica

**Recidiva única:** resección con margen amplio y radioterapia. La actuación local no excluye un tratamiento sistémico, que debe valorarse en cada caso.

**Recidiva múltiple** no tributaria de cirugía en la pared torácica. Se inicia el tratamiento sistémico para conseguir el máximo de respuesta y posteriormente se administra radioterapia.

### Recidiva ganglionar

Es una situación candidata a tratamiento sistémico siempre que no sea susceptible de cirugía inicial, hasta obtener el máximo de respuesta y posteriormente, incluso si se obtiene una respuesta completa, administrar radioterapia en la región axilar, si es posible.

### Metástasis óseas

La **radioterapia** está indicada en las siguientes situaciones:

- ▶ Dolor óseo que no responde a analgesia.
- ▶ Metástasis en huesos largos con riesgo de fractura, o afectación vertebral con riesgo de aplastamiento o de compresión medular.
- ▶ Fractura patológica tras ser reducida y fijada.
- ▶ Compresión medular.

La **cirugía ortopédica** debe considerarse también para pacientes con buen estado general y expectativa de vida razonable en algunas situaciones particulares, entre las que se incluyen:

- ▶ Fijación o tratamiento estabilizador de columna en caso de metástasis vertebrales en situación inestable.
- ▶ Vertebroplastia.
- ▶ Cirugía profiláctica de fractura de huesos largos (enclavado o prótesis).
- ▶ En casos seleccionados, tratamiento quirúrgico de la compresión medular aguda en evolución.

Los **bifosfonatos** son fármacos que actúan inhibiendo la actividad osteoclástica y la resorción ósea en la pérdida de masa ósea de cualquier etiología. Está aprobada su indicación para la prevención de complicaciones esqueléticas en pacientes con enfermedad ósea metastásica.<sup>84</sup> Recomendamos su utilización en caso de metástasis óseas líticas en más de una localización y en fase de tratamiento antitumoral activo.

### Metástasis SNC

**Lesión única con un intervalo libre de enfermedad >1 año y resecable:** se realiza extirpación de la lesión y posterior radioterapia. La técnica de radioterapia (radioterapia en condiciones esterotáxicas con fracción única o con varias fracciones, holocráneo...) dependerá del tamaño de la lesión, de su localización y de la histología.

**Lesión única no resecable:** radioterapia exclusiva aumentando la dosis en la zona de la lesión.

**Lesiones múltiples o en pacientes que presentan enfermedad a otros niveles:** se planteará el tratamiento radioterápico en función del estado de la paciente (campo localizado sobre la zona de mayor compromiso o campos holocraneales).

### Metástasis cutáneas

En general, se plantea el tratamiento paliativo con radioterapia después de administrar tratamiento sistémico, bien para consolidar la respuesta o para controlar las lesiones tras una progresión al tratamiento sistémico. Se emplean campos localizados y electrones (6-9-13 MeV) según la infiltración de las lesiones.

### Tratamiento paliativo

En situaciones terminales las pacientes deben recibir tratamiento sintomático, en el que pueden desarrollar un papel muy importante, tanto la atención primaria como los equipos de apoyo en cuidados paliativos y las unidades de cuidados paliativos cuando requieran hospitalización.

## 17. SITUACIONES ESPECIALES

### 17.1. Cáncer de mama en el varón

#### Generalidades

El cáncer de mama masculino comprende el 1% de todos los cánceres de mama diagnosticados y el 0,25% de los cánceres diagnosticados en el hombre (dato de EEUU),<sup>244</sup> La incidencia está aumentando lentamente, ya que aumenta con la edad. En general en el momento del diagnóstico, los hombres con cáncer de mama son unos 5-10 años mayores que las mujeres, así la edad más frecuente de presentación del cáncer de mama en el varón es entre los 60-70 años.

#### Factores de riesgo

Además de la edad, existen factores genéticos similares al cáncer de mama en la mujer, pero no son idénticos.

Factores de riesgo bien establecidos: historia familiar, BRCA2 (más importante que el BRCA1). El 5-10% de los hombres con la mutación BRCA2 desarrollarán un cáncer de mama a lo largo de su vida. El BRCA2 se encuentra en el 10-15% de los cánceres de mama en el varón. Se ha descrito que los cánceres de mama en el hombre con la mutación BRCA2 llevarán un curso más agresivo.

Condiciones asociadas a un desequilibrio estrógeno-andrógeno: síndrome de Klinefelter, uso exógeno de estrógenos o testosterona, obesidad, orquitis-epididimitis, finasteride. También se implica el cáncer de próstata tratado con estrógenos.

- ▶ Estilo de vida:
  - Sedentarismo. El ejercicio parece que disminuye el riesgo.
- ▶ Exposiciones:
  - Bien establecidas: radiación.
  - Probables: campos electromagnéticos, calor, compuestos orgánicos volátiles (benceno, tetracloroetileno...).

En el cáncer de mama en el hombre no se ha encontrado asociación con el consumo de alcohol. A diferencia de las mujeres, la raza blanca no parece ser un factor de riesgo en el cáncer de mama en el hombre.

#### Características biológicas

El 90% de los cánceres de mama masculinos son hormonodependientes (frente al 75% en el caso de las mujeres).

Como en el caso del cáncer de mama femenino la mayoría son carcinomas ductales infiltrantes, aunque también podemos encontrar ductal *in situ* y enfermedad de Paget. No se ha descrito el tipo lobulillar *in situ*.

La sobre expresión del HER2 en el cáncer de mama del hombre se encuentra en el 5% en estudios recientes.

El caso de los triple negativo, en el cáncer de mama en el varón el porcentaje es del 1%.

En las series de casos se han encontrado entre un 34 - 95% de positividad en los receptores de andrógenos. Incluso en algún estudio se ha relacionado el receptor de prolactina con el cáncer de mama en el hombre.



## Diagnóstico

### Presentación y pronóstico

Quizás debido a la poca concienciación de la enfermedad y el retraso en el diagnóstico los hombres son diagnosticados en estadios tumorales más avanzados por lo que presentan un peor pronóstico global.

Se estima que existe un retraso promedio mayor de 10 meses entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico.

Si ajustamos por estadio y edad los hombres con cáncer de mama parecen tener un pronóstico comparable o mejor que las mujeres con cáncer de mama.<sup>245</sup>

Se han encontrado variables socioeconómicas que influyen en el pronóstico en el cáncer de mama masculino, así los hombres de color y los que viven en áreas rurales tienen peor pronóstico que se podría atribuir al retraso en el diagnóstico y a la disparidad de tratamiento.

En el cáncer de mama masculino, la edad joven no parece relacionarse con peor pronóstico. Sólo el 10% de los pacientes son <50 años al diagnóstico.

En el hombre, con frecuencia, el cáncer de mama se presenta como tumor subareolar indoloro y frecuentemente produce retracción del pezón. El tamaño medio del tumor en el momento del diagnóstico es de 2-3 cm y afecta a prácticamente todo el tejido de la glándula en el hombre. En comparación con el cáncer de mama femenino en el hombre son más frecuentes los ganglios positivos (hasta el 45% tienen ganglios positivos en el momento del diagnóstico) con invasión linfovascular y con invasión del pezón. Al igual que en el cáncer de mama femenino, el estado de los ganglios es un factor importante para el pronóstico.

A veces, el cáncer de mama en el hombre, se puede diagnosticar pronto y ser un carcinoma ductal *in situ* pudiendo presentarse entonces clínicamente como una telorrea hemática. Aproximadamente el 9% de los cánceres de mama masculinos son diagnosticados mientras son carcinomas *in situ*, su incidencia está aumentando en el hombre a pesar de la ausencia de screening mamográfico.

El grado tumoral es, como en la mujer, un factor pronóstico importante. Otros factores biológicos están por demostrar si tienen los mismos valores pronósticos que en las mujeres (HER2, RP, invasión linfovascular...).

Un estudio reciente identifica como de más alto grado el cáncer de mama masculino con RP -, HER2 + en aquellos pacientes que además son portadores del BRCA2.

### Estudios diagnósticos

Son similares a los estudios en la mujer: mamografía, ecografía y confirmación histológica. Por el momento es desconocida la utilidad de la RM en hombres ya que la mayoría de las lesiones mamarias en el hombre son palpables.

Como la incidencia de cáncer de mama en el hombre es 1/100.000 personas año con un riesgo a lo largo de la vida de 1/1.000 no estaría indicado el screening de mama en la población general masculina.

## Tratamiento

### Tratamiento Local

Aunque en estadios tempranos sería posible realizar tratamiento conservador sobre la mama, la mayoría de los pacientes se someten a una mastectomía radical modificada ya que se suelen diagnosticar en estadios más avanzados. Se asume que la mastectomía no tiene los mismos problemas psicológicos para el hombre, aunque en algunos casos se prefiere la cirugía conservadora de la mama por su menor morbilidad.

Muchos pequeños estudios<sup>246</sup> han demostrado la fiabilidad de la biopsia selectiva de ganglio centinela en el cáncer de mama en el varón y parece que en aquellos casos en los que el ganglio centinela resulta positivo tienen más frecuentemente otros ganglios afectados respecto a la misma situación en el cáncer de mama femenino (63% versus 21%).

En cuanto a la radioterapia tras la cirugía se extrapolan los mismos criterios que para el cáncer de mama femenino.

### Tratamiento sistémico

Los datos son limitados respecto a la terapia sistémica en el cáncer de mama en hombres, aunque en general se siguen las mismas indicaciones que en el femenino. La quimioterapia tiene las mismas indicaciones que en el cáncer de mama femenino.

En el caso del cáncer de mama metastásico en hombres o con contraindicación para el tamoxifeno con frecuencia se usa un inhibidor de la aromatasa aunque los datos que lo soportan son muy limitados y siempre asociado a análogo LH-RH.

## Seguimiento

Los hombres frecuentemente presentan efectos secundarios con la terapia hormonal, hasta un 25% abandonan el tratamiento de forma temprana por sofocos y disfunciones sexuales. Se conoce poco sobre las secuelas psicológicas de la enfermedad en esta población.

Las estrategias óptimas de seguimiento en cáncer de mama masculino son desconocidas.<sup>247</sup> El riesgo de un nuevo cáncer de mama es aproximadamente del 5% y este es mayor en los hombres con su primer cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años de edad. Esto hace que la mamografía anual pudiera tener un papel en el seguimiento de los hombres diagnosticados de cáncer de mama.

El riesgo de presentar otro tumor durante el seguimiento del cáncer de mama es del 12,5% y se ha visto mayor riesgo de cánceres de intestino delgado, recto, páncreas, piel no melanoma, próstata y linfomas. La edad media de diagnóstico del segundo cáncer es de 70 años. Entre ellos destaca el cáncer de próstata; así los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama y viceversa.

Se aconseja ofrecer consejo genético a muchos pacientes varones con cáncer de mama basándose en el alto riesgo de mutaciones BRCA sobre todo si existe historia familiar de cáncer de mama o de ovario.

## 17.2. Cáncer oculto de la mama

El cáncer oculto de mama es una forma de presentación poco frecuente del cáncer de mama que se presenta en menos del 1% de los casos. Se define como la presentación clínica de metástasis axilares sin poder detectar el primario ni clínica ni radiológicamente. [248,249,250](#)

La estadificación de este tumor según la AJCC sería T0 N1-2 M0 estadio II.

Otros adenocarcinomas pueden también metastatizar en la axila como el pulmón, tiroides, tumores gastrointestinales, ginecológicos... Cuando se diagnostican metástasis de adenocarcinoma en los ganglios axilares lo más frecuente es que el primario esté en la mama ipsilateral.

Dos situaciones pueden ser confusas de cáncer oculto de mama. La primera es un tumor en la cola mamaria de Spencer, que será diferenciado en el análisis anatomopatológico. La segunda sería la aparición de afectación axilar contralateral en mujeres con cáncer de mama previo, tratándose entonces de metástasis contralaterales del primer tumor de mama y no de un segundo cáncer de mama oculto.

### Diagnóstico

Clínicamente la paciente presenta una masa axilar sin conseguir palpar tumoración en la mama. Tras el examen clínico se solicitará mamografía bilateral, ecografía y radiografía de tórax. Estos exámenes serán negativos por lo que el estudio siguiente consistirá en realizar BAG de las adenopatías axilares (mejor que PAAF) que consigue una muestra de tejido suficiente para el diagnóstico y el estudio inmunohistoquímico y los receptores hormonales.

Tras la confirmación histológica y los estudios de imagen negativos se establece el diagnóstico de cáncer oculto de mama, indicándose entonces la realización de resonancia magnética de mama, que ha demostrado una alta sensibilidad 85-100%, pero con una baja especificidad 35-90%.

También se puede utilizar el PET que resulta bastante fiable con una sensibilidad del 95% y con una especificidad del 65%. Entre sus ventajas destacan: la detección de lesiones a distancia que pueden provocar un cambio en la actitud terapéutica y su escaso número de falsos positivos. Como desventajas, alto coste y resultados falsos negativos en tumores de pequeño tamaño y lesiones de bajo grado de malignidad.

### Tratamiento

#### Tratamiento local

Ante una adenopatía metastásica de origen mamario, sin otro tumor primario demostrable, se debería realizar vaciamiento axilar para control local de la enfermedad en la axila.

En el cáncer oculto de mama clásicamente estaba indicada la mastectomía radical modificada, sin embargo, hasta en 1/3 de las pacientes tras el estudio patológico de la pieza de mastectomía no se detecta tumor. Se plantea por tanto como posibilidad el tratamiento conservador con linfadenectomía axilar y radioterapia sobre la mama teniendo hasta el momento similares resultados tanto en el control locorregional, en las metástasis a distancia y en la supervivencia global. Y añadiendo radioterapia sobre la axila según el resultado de la afectación ganglionar como en el cáncer de mama habitual.

El factor pronóstico más importante en el cáncer oculto de mama es el número de ganglios axilares afectos.

## Tratamiento sistémico

Las pacientes con cáncer oculto de mama deben ser tratados de forma similar a otra paciente con cáncer de mama estadio II o III (TON1 tanto con quimioterapia como con el tratamiento hormonal y tratamiento biológico dirigido, si el HER2 es positivo).

Se plantea tratamiento neoadyuvante en aquellos casos con afectación masiva que dificultaría su resección.

La supervivencia en el carcinoma oculto de mama con manifestación a través de una adenopatía axilar es la misma que la de las pacientes con primarios conocidos en estadios iniciales y subtipo inmunohistoquímico similar. Se establecen supervivencias globales y supervivencias libres de enfermedad sin diferencias estadísticamente significativas entre carcinomas ocultos de mama y carcinomas conocidos en estadios iniciales. No obstante, en los tumores triple negativo o con gran afectación ganglionar, el riesgo de recaída y muerte es mayor para los tumores ocultos.

### 17.3. Segunda neoplasia en la misma mama

El tratamiento de elección es la mastectomía.

### 17.4. Carcinoma *in situ* de mama

El carcinoma de mama *in situ* es una lesión neoplásica intraductal caracterizada por aumento de la proliferación epitelial, discreta a marcada atipia celular y tendencia inherente pero no necesariamente obligatoria a la progresión a carcinoma invasor.<sup>251</sup> Representan entre el 20 y el 30% del total de los tumores de mama y de ellos, los más frecuentes (entre 80 y 90%) son carcinomas ductales *in situ*; un 5 a 10% son carcinomas lobulillares *in situ* y entre un 0,5 y un 1% corresponden a la enfermedad de Paget.<sup>252</sup>

#### 17.4.1. Carcinoma Ductal *In Situ*

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de la mama representa un grupo heterogéneo de lesiones neoplásicas confinadas a los conductos mamarios y lóbulos que difieren en su aspecto histológico y potencial biológico. Se estima que más del 90% de todos los casos de CDIS se detectan solamente en estudios de imagen.<sup>253</sup>

El CDIS es menos común que el cáncer de mama invasivo, pero, al igual que este, el riesgo aumenta con la edad. El riesgo de desarrollar metástasis y/o fallecimiento en una paciente diagnosticada de un CDIS puro es raro (<1%).<sup>254</sup>

Los **factores de riesgo** para el CDIS son similares a los del cáncer de mama invasivo e incluyen los antecedentes familiares de cáncer de mama, aumento de densidad de la mama, obesidad y nuliparidad o edad tardía del primer parto.<sup>255</sup> El CDIS es también un componente del síndrome de cáncer de mama-ovario heredado definido por mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2, siendo las tasas de mutación similares a las del cáncer de mama invasivo.<sup>256,257</sup>

No se ha encontrado asociación entre el CDIS y el uso a largo plazo de terapia hormonal sustitutiva.<sup>258</sup>

El **diagnóstico** del CDIS se confirma mediante biopsia de mama, generalmente, de una lesión anormal detectada en un estudio de imagen, habitualmente una mamografía de cribado o una resonancia magnética de mama. Es necesaria la realización de una biopsia, ya que la punción aspiración por aguja fina, es inadecuada para distinguir entre enfermedad invasiva o *in situ*.

El **diagnóstico diferencial** se hace con:

- ▶ Carcinoma microinvasivo. Una de las metas más importantes en el examen histológico de CDIS es la identificación de focos de invasión en el estroma, también llamada microinvasión. Si se encuentra una enfermedad microinvasiva, las recomendaciones de manejo cambian.
- ▶ Hiperplasia intraductal con atipia.
- ▶ Carcinoma lobular *in situ*.

Dentro del **tratamiento quirúrgico** del carcinoma ductal *in situ* de mama hay que tener en cuenta:

### Enfoque de tratamiento local

Las pacientes con CDIS pueden ser sometidas a un tratamiento local con mastectomía o con terapia conservadora de la mama que consiste en la tumorectomía, seguida en la mayoría de los casos, de radiación adyuvante. La radioterapia puede omitirse en una población debidamente seleccionada de pacientes con enfermedad de bajo riesgo.<sup>259</sup>

### Cirugía conservadora

Las pacientes con CDIS son candidatas a cirugía conservadora siempre y cuando se cumplan los siguientes criterios:

- ▶ La lesión debe limitarse a un cuadrante o sección de la mama. Las lesiones multifocales no son necesariamente una contraindicación.<sup>260</sup>
- ▶ Siempre que exista una adecuada relación en cuanto al tamaño de la lesión con respecto al tamaño de la mama.
- ▶ Los márgenes histológicos deben de ser adecuados.

*Resección quirúrgica* – El objetivo de la cirugía conservadora es la resección tumoral completa con márgenes negativos y adecuados, de una manera estéticamente aceptable.

Dado que un número importante de pacientes con CDIS presentan lesiones no palpables se recomienda la utilización de marcajes radiológicos para la completa escisión de la lesión y la comprobación de la misma mediante estudios de imagen postescisión.

La *biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)* no está indicado para la mayoría de las pacientes sometidas a cirugía conservadora por CDIS. Su omisión disminuye la morbilidad perioperatoria y debido a que el CDIS es una lesión preinvasiva, los ganglios axilares raramente están afectados, incluso en casos de enfermedad multifocal de alto grado.<sup>261</sup>

En el caso de que se identifique un carcinoma ductal invasivo a una paciente después de una cirugía conservadora por CDIS, se puede realizar una BSGC en un segundo tiempo. Se ha descrito la presencia de carcinoma invasivo en hasta un 10 o 20% de las pacientes que habían sido intervenidas con diagnóstico previo por biopsia de CDIS y en ellas es esencial conocer el estado nodal ya que puede modificar el estadio y tener implicaciones terapéuticas. La infraestadificación está significativamente asociada a la presencia de lesiones palpables, a lesiones de alto grado y a la presencia de masas en la mamografía.<sup>262</sup> A este grupo de pacientes que van a ser tratadas mediante cirugía conservadora, puede plantearse la posibilidad, siempre de mutuo acuerdo con ellas, de realizar la BSGC en el mismo acto quirúrgico que la cirugía conservadora.

Las pacientes que no cumplan estos criterios se recomienda sean sometidas a mastectomía.

## Mastectomía

La mastectomía es curativa para más del 98% de las pacientes con CDIS. La recidiva postmastectomía es rara (1-2%),<sup>263</sup> y pueden ser el resultado de un carcinoma invasivo no reconocido, márgenes inadecuados o eliminación incompleta del tejido mamario en el momento de la mastectomía.

Las mujeres tratadas de un CDIS mediante mastectomía son candidatas para la reconstrucción mamaria, siendo recomendable realizarla de forma inmediata.

Las pacientes sometidas a mastectomía pueden beneficiarse de la BSGC en los casos seleccionados.

Aunque la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) no está indicada en la mayoría de las pacientes con CDIS, se puede indicar en aquellas pacientes que requieran mastectomía ya que el patrón de drenaje linfático será permanentemente alterado, lo que imposibilita la realización de dicha técnica en fecha posterior, en caso de que el cáncer invasor se encuentre inesperadamente en la muestra de mastectomía.

La radioterapia postmastectomía no está indicada habitualmente en el CDIS salvo que presente márgenes positivos en la revisión patológica de la muestra quirúrgica.

## Amplitud de márgenes

La distancia entre el borde del CDIS y los márgenes de la pieza reflejan la integridad de la escisión y es determinante en la recidiva local del CDIS. En base a resultados de varios metaanálisis se tiende a considerar los márgenes  $\geq 2$  mm como negativos,  $< 2$  mm como cercanos, y la afectación de la superficie entintada como positivos. Márgenes  $> 2$  mm no disminuyen por sí solo, de manera significativa, la probabilidad de recurrencia local comparados con márgenes libres de 2 mm.<sup>264,265,266</sup>

Además, deben de tenerse en cuenta otros factores como son el volumen-extensión del CDIS, su distribución a través del espécimen quirúrgico, el volumen de escisión y el volumen de CDIS considerado cercano al margen (focal o extenso).

La reescisión y/o aumento de radiación deben de ser considerados en casos en que los márgenes sean cercanos o positivos; y si estos son extensos debe valorarse la posibilidad de mastectomía.

El **seguimiento** de pacientes tratadas por CDIS es similar al carcinoma ductal infiltrante.<sup>267</sup>

Respecto al **tratamiento de las recurrencias**, aproximadamente la mitad de las recurrencias locorregionales de las pacientes tratadas de un CDIS son invasivas, independientemente del enfoque terapéutico realizado. Si esta recurrencia incluye características de enfermedad invasiva, esta debe de tratarse de manera apropiada para el cáncer de mama invasor recién diagnosticado.<sup>268</sup>

El tratamiento para una paciente con carcinoma ductal recurrente *in situ* (CDIS) se basa en la extensión de la enfermedad, la localización de la lesión y el abordaje quirúrgico previo (mastectomía vs tumorectomía).<sup>269</sup>

Para las pacientes tratadas con terapia conservadora de la mama (tumorectomía más radioterapia complementaria) se recomienda una mastectomía en caso de recurrencia local, ya que estas pacientes no suelen ser candidatas a radioterapia adicional.

Para pacientes con cirugía conservadora que no se han sometido a radioterapia en la lesión inicial, las opciones de tratamiento de la recurrencia incluyen una cirugía conservadora asociada a radioterapia o bien una mastectomía, dependiendo de la extensión de la lesión y de las preferencias de la paciente.

Aunque es rara, también una paciente sometida a mastectomía por el tumor inicial puede presentar recurrencia local (más frecuente a nivel de la cola de la mama). En estos casos estaría indicada la resección local de la lesión y valorar posteriormente la aplicación de radioterapia postcirugía.

El **pronóstico**, con un tratamiento adecuado, para los pacientes con carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es excelente.

#### 17.4.2. Carcinoma lobulillar *in situ*

El carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) es una lesión no invasiva que surge de los lóbulos y conductos terminales de la mama. Casi siempre representa un hallazgo casual que se diagnostica en una biopsia de mama realizada por alguna otra razón, como un área de cambio fibroquístico o un fibroadenoma. Actualmente el CLIS se maneja como una lesión indicadora para el riesgo subsiguiente de desarrollar un carcinoma ductal o lobulillar invasivo y este riesgo se confiere tanto a la mama en la que se encuentra la lesión como a la mama contralateral.

El CLIS es un hallazgo poco común aunque se desconoce la incidencia real en la población general, por falta de signos clínicos y mamográficos.

La edad media para el diagnóstico del CLIS es de 44 a 46 años y es más frecuente en mujeres premenopáusicas que en mujeres posmenopáusicas, lo que sugiere una influencia hormonal en el desarrollo o mantenimiento de estas lesiones.

**Respecto al riesgo de cáncer después de su diagnóstico**, el CLIS es un factor de riesgo para el carcinoma invasor y puede ser una lesión precursora directa. El riesgo relativo de desarrollar un cáncer invasivo en mujeres con CLIS es aproximadamente dos veces mayor que para mujeres sin esta lesión.<sup>270,271</sup>

Un subconjunto de CLIS, la llamada variante pleomórfica, parece tener un perfil biológico agresivo, lo que justificaría un enfoque terapéutico más agresivo.

En el **manejo quirúrgico**, si se diagnostica un CLIS mediante biopsia con aguja gruesa y se demuestra mediante una correlación radiológico-patológica que este hallazgo es accidental en el transcurso de una lesión que no requiere escisión, el seguimiento clínico puede ser una alternativa aceptable a la biopsia escisional. Se recomienda extirpación de cualquier CLIS diagnosticado con biopsia con aguja que esté asociada con microcalcificaciones o que presente características histológicas no clásicas (por ejemplo, núcleos pleomórficos o necrosis de comedo).<sup>272</sup>

Se considera que la mastectomía profiláctica bilateral es demasiado drástica para el nivel de riesgo asociado con el CLIS, en ausencia de otros factores de riesgo asociados como, por ejemplo, los antecedentes familiares de cáncer de mama premenopáusico o la evidencia de predisposición genética.<sup>273</sup>

La presencia de CLIS en asociación con un cáncer invasivo no es una contraindicación a la terapia conservadora de mama, y no hay necesidad de obtener márgenes negativos del CLIS si los márgenes del componente invasivo son negativos. La única excepción a esta regla general es CLIS pleomórfico (CLISP), que puede ser difícil distinguir histológicamente de CDIS.<sup>274</sup>

### 17.4.3. Carcinoma lobulillar *in situ* pleomórfico (CLISP)

Se compone de células más grandes que demuestran un marcado pleomorfismo nuclear y a menudo presenta necrosis central y calcificaciones, que raramente se ven con CLIS, estando asociadas más comúnmente con el CDIS.

El reconocimiento del subtipo pleomórfico es imprescindible ya que las características nucleares, la necrosis y las calcificaciones pueden dificultar la diferenciación con el CDIS. Además, CLISP puede asociarse con un carcinoma lobular pleomórfico infiltrante, en el que las células tumorales infiltrantes tienen el mismo aspecto morfológico que el componente *in situ*.

Se recomienda la extirpación quirúrgica de la lesión diagnosticada como CLIS Pleomórfico mediante una biopsia radiológica. Además, si CLISP se identifica en un margen quirúrgico de una biopsia de mama con escisión, se debe realizar una reescisión para lograr márgenes histológicamente negativos, si es posible. No hay datos sobre la amplitud óptima del margen negativo o el beneficio de la radioterapia para las pacientes con CLISP.

Dentro del **manejo de las pacientes de CLIS** se incluyen la vigilancia y la quimioprevención. Aquí señalaremos únicamente el aspecto referido a la vigilancia.

La vigilancia del cáncer de mama se realiza para todas las mujeres que se sabe que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama (por ejemplo, antecedentes familiares positivos de cáncer de mama, hiperplasia atípica, CLIS), así como aquellos con riesgo de población.

La vigilancia debe durar toda la vida de la paciente, porque el aumento del riesgo de cáncer de mama persiste. Normalmente, en este grupo de pacientes, obtenemos mamografías anuales de diagnóstico y exploración clínica.

No hay datos suficientes para recomendar el cribado por RM para mujeres con riesgo intermedio de cáncer de mama, incluido el CLIS.

## 17.5. Carcinoma de mama bilateral

Han sido dos las causas fundamentales las que en los últimos años han hecho aumentar de forma significativa la incidencia del cáncer de mama bilateral:

- ▶ el aumento de la supervivencia del cáncer de mama, debido a un diagnóstico más temprano.
- ▶ la sistematización de la mamografía en el diagnóstico y seguimiento, así como la ecografía y resonancia magnética.

Existen dos formas de cáncer de mama bilateral, excluyendo el cáncer de mama metastásico:

- ▶ Sincrónico: ocurre simultáneamente en ambas mamas de forma independiente en cada una.
- ▶ Metacrónico: aparece después de 6 meses del primero. Es la circunstancia más frecuente.

El cáncer de mama bilateral, es una entidad rara cuya incidencia, según distintos estudios, varía entre el 1% y 2,6% entre el total de mujeres con cáncer de mama. El cáncer bilateral metacrónico, es tanto más frecuente, cuanto mejor sea el pronóstico del cáncer de la primera mama y cuanto mayor sea el tiempo de seguimiento de las pacientes. En diferentes publicaciones, aumenta a un ritmo de 1% al año de supervivencia, de ahí la recomendación de controles de por vida, en las pacientes tratadas de un primer cáncer de mama.



Los factores de riesgo son:

- ▶ Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad contralateral.
- ▶ Edad:
  - a. Mayor riesgo en mujeres premenopáusicas.
  - b. Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre 30-39 años, tienen hasta el 15%-20% de mayor riesgo; entre 40-49 años, es 5% de veces mayor y entre 50-59 años, es 2,5% de veces mayor.
- ▶ Historia familiar. Con antecedentes de cáncer de mama y ovario relacionado con mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, cuando se detectan estas mutaciones, se estima que el riesgo de presentar un cáncer de mama varía entre el 80%-85% y en los 10 años después de su diagnóstico, hasta un 35% de estas mujeres, padecerán un cáncer de mama bilateral.
- ▶ Tipo histológico del carcinoma: juega un papel preponderante.
  - a. Las formas de mejor pronóstico, que tendrán una más larga evolución, van seguidas de más elevadas tasas de bilateralidad.
  - b. Los tumores anaplásicos, representan un mayor riesgo de un segundo cáncer si se les compara con los de bajo grado histológico.
  - c. Así mismo, existe un riesgo mayor en las pacientes que presentan un cáncer primario múltiple, carcinoma lobulillar *in situ*, carcinoma lobulillar infiltrante de la primera mama.
- ▶ Nuliparidad.
- ▶ Patología benigna proliferativa previa.

El **tratamiento** es el indicado para cada cáncer en función del estadio TNM:

- ▶ Quirúrgico de la mama
  - a. Cirugía radical – mastectomía.
  - b. Cirugía conservadora, más radioterapia.

El tratamiento quirúrgico de la axila tiene las mismas indicaciones de realización de ganglio centinela y de linfadenectomía que en el cáncer unilateral.

- ▶ Hormonoterapia: con receptores hormonales positivos.
- ▶ Complementario sistémico (Quimioterapia) previa valoración individual de las pacientes.

El **pronóstico de la segunda neoplasia**, depende tanto del estadio TNM de la segunda neoplasia, como del de la primera; salvo cuando el tumor se presenta en un intervalo de menos de 5 años respecto al primero, situación en que la supervivencia disminuye.

En diferentes series publicadas, la supervivencia a 10 años del cáncer bilateral simultáneo, no muestra diferencia estadísticamente significativa con el unilateral, para los casos en que no existe compromiso ganglionar axilar.

La bilateralidad, es signo de mal pronóstico en los casos de enfermedad avanzada, pero no en aquellos en los que el cáncer de ambas mamas es diagnosticado en sus etapas clínicas iniciales.

## 17.6. Otros tumores

### 17.6.1. Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget es una enfermedad poco frecuente aunque a menudo asociada a un carcinoma subyacente.<sup>275,276,277,278</sup> Supone entre un 0,5-5% de todos los tumores de mama. Entre el 67-100% de los casos coexiste con un carcinoma de mama, que con mayor frecuencia es intraductal.

**Clínicamente** se comporta como una lesión eczematosa en el complejo areola-pezón, debida a la presencia de células tumorales (Células de Paget) en la epidermis del pezón.

En su **diagnóstico** se recomienda, además de los procedimientos diagnósticos del cáncer de mama, realizar una biopsia en cuña que incluya el complejo areola pezón penetrando 1,5-2 cm, para incluir los conductos galactóforos.

Estudios de marcadores moleculares en los casos de enfermedad de Paget han mostrado expresión en las células de Paget de HER-2 (80-100%), Citokeratina 7 (98-100%), Mucina1 (casi el 100%), CAM-5.2 (70-100%).

Respecto al **tratamiento**:

- ▶ El pronóstico y el tratamiento dependen del carcinoma subyacente.
- ▶ En caso de no encontrar carcinoma subyacente se valorará la realización de RM de mama.
- ▶ En caso de no encontrar carcinoma asociado se optará por una de las siguientes opciones siempre que se puedan asegurar unos márgenes quirúrgicos libres:<sup>276,279,280,281</sup>
  - Tumorectomía central incluyendo el complejo areola-pezón más radioterapia.
  - Mastectomía más biopsia de ganglio centinela +/- reconstrucción de mama.
  - Tumorectomía central más biopsia del ganglio centinela sin radioterapia.
- ▶ Según los resultados definitivos de la anatomía patológica se valorarán los otros tratamientos adyuvantes del cáncer de mama.

### 17.6.2. Sarcoma de mama

El sarcoma primitivo de mama es el tumor maligno no epitelial, menos frecuente, que representa menos del 1% de los cánceres de mama.

Se disemina por vía hematológica y en el momento del diagnóstico se encuentran metástasis a distancia en el 10% de los casos (principalmente en pulmón y hueso).

Los tipos histológicos más frecuentes son: angiosarcoma, sarcoma estromal, fibrosarcoma e histiocitoma fibroso maligno.

El tratamiento es quirúrgico y consiste en tumorectomía con márgenes de seguridad, pudiendo llegar a ser necesaria la mastectomía. No se precisa la realización de una linfadenectomía axilar, salvo que se encuentren ganglios afectados. Las recidivas locales se tratan quirúrgicamente.

En los sarcomas de mal pronóstico se ha utilizado la radioterapia adyuvante, consiguiendo un mejor control local, pero sin incrementar la supervivencia.

### 17.6.3. Linfoma mamario

Es un tumor muy infrecuente tanto en su forma primaria como en la metastásica: representa el 0,04 % de las tumoraciones malignas de la mama.

Criterios de Linfoma Primario: confinado a la mama o ganglios ipsilaterales, en ausencia de enfermedad sistémica.

Debut clínico como tumoración voluminosa única, indolora, bien circunscrita, sin fijación a pared torácica, de rápido crecimiento hasta alcanzar más de 5 cm.

Expresividad radiológica muy variable. Diagnóstico mediante biopsia y marcadores inmunohistoquímicos.

En cuanto al **tratamiento** no existe consenso respecto a tratamiento estándar, por lo que es necesario la individualización. Existen factores pronósticos adversos como tamaño >5 cm, niveles de IL-2 y microdensidad vascular, que orientan el tratamiento.

En general tratamiento inicial con quimioterapia y adición de Rituximab, y valoración de radioterapia para control local. No se recomienda cirugía de entrada, dado que retrasa el inicio de la quimioterapia.

Supervivencia a 5 años se sitúa entre 70-80%

### 17.6.4 Metástasis en la mama

Las más frecuentes son las procedentes de un cáncer de mama contralateral, que se extiende por vía linfática. Otras son diseminaciones por vía hematogena de múltiples tumores primarios de diversas localizaciones.

Se suelen manifestar clínicamente como un nódulo único o múltiple en la mama, de rápido crecimiento, pero también puede haber afectación bilateral y axilar. La metástasis mamaria puede ser la primera manifestación del tumor primario, principalmente en los de origen pulmonar.

El diagnóstico es mediante estudio inmunohistoquímico y el tratamiento debe ser el del tumor primario. Puede ser necesario recurrir a la cirugía cuando existan problemas locales.

### 17.6.5 Tumor phyllodes

Se trata de una tumoración de la mama poco frecuente (menos del 1%), generalmente benigna, de crecimiento rápido, que alcanza en ocasiones un gran tamaño.

Se encuadra en la clasificación histológica de la OMS dentro del grupo de tumores fibroepiteliales. Es de características similares al fibroadenoma, pero con un componente de tejido conjuntivo predominante, con gran celularidad en el estroma fibroso, variación en el tamaño y forma de los núcleos y aumento del número de mitosis.

Según las características histológicas se diferencian 3 grupos, con diferente comportamiento en cuanto a pronóstico y recurrencias:

- ▶ Benignos: actividad mitótica <2 mitosis por cada 10 campos. Atipia de células estromales leve. Sin sobrecrecimiento estromal y con margen circunscrito.
- ▶ Borderline: actividad mitótica 2-5 mitosis por cada 10 campos. Atipia de células estromales marcada. Sin sobrecrecimiento estromal y con margen circunscrito o infiltrativo.

- ▶ **Malignos:** actividad mitótica >5 mitosis por cada 10 campos. Con marcada atipia de células estromales. Con sobrecrecimiento estromal y margen infiltrativo.

Desde el punto de vista clínico se presentan como tumores redondeados o lobulados, de consistencia firme, bien circunscritos, móviles e indoloros.

Las técnicas de imagen, como la mamografía, ECO o RM ofrecen imágenes similares a los fibroadenomas, por lo que para el diagnóstico es preciso realizar un estudio histológico (BAG preferiblemente).

El **tratamiento** de elección es el quirúrgico, realizando extirpación completa de la lesión con unos márgenes de tejido mamario sano de 1-2 cm, debido a la tendencia que tienen estos tumores a la recidiva local.

Si el tamaño tumoral no permite un adecuado margen de resección o el resultado estético no es bueno, se aconseja optar por la mastectomía simple, a ser posible con reconstrucción inmediata.

En cuanto al tratamiento a nivel axilar, de entrada no hay indicación de GC o vaciamiento axilar, ya que la diseminación tumoral, si existe, se produce fundamentalmente vía hematógena y la afectación axilar aparece en menos del 2% de los casos.

Cuando ocurren recidivas locales, se recomienda exéresis amplia de la zona, con margen de al menos 2 cm. Valorando si es preciso la mastectomía.

Algunos autores recomiendan radioterapia cuando existen factores de alto riesgo de recidiva.

En cuando al **seguimiento**, se recomienda exploración física a los 4-6 meses de la intervención, para descartar recidiva local y posteriormente una vez al año durante 2 años.

Respecto a las pruebas complementarias, se recomienda mamografía y ECO a los 6 meses del tratamiento quirúrgico y posteriormente de acuerdo a cada situación en concreto.

Cuando se trata de un tumor phyllodes maligno, los controles serán los habituales de cualquier otro tumor maligno de la mama.

## 17.7. Cáncer de mama durante el embarazo

Se considera cáncer de mama durante la gestación, aquel cáncer diagnosticado en una mujer gestante o tras el primer año después del parto.<sup>282</sup> Es la neoplasia maligna más frecuente diagnosticada durante el embarazo.

En cuanto al **diagnóstico**, la presentación clínica es similar al de la mujer no gestante, lo más frecuente es el nódulo.

Los cambios fisiológicos que acompañan al embarazo o la lactancia motivan con frecuencia un retraso en el diagnóstico de 2 meses o más.

Las exploraciones complementarias recomendadas inicialmente en las mujeres embarazadas son la ecografía mamaria y la BAG. La citología puede dar más falsos positivos que en las mujeres no gestantes. La mamografía con protección no está contraindicada. Su sensibilidad está disminuida por la mayor densidad mamaria.

En caso de sospecha clínica de metástasis puede realizarse: gammagrafía ósea, TAC y RM sin gadolinio pasado el primer trimestre.

En el **tratamiento**, no es necesario el aborto en ningún caso, porque no mejora los resultados. La paciente podrá optar por la interrupción voluntaria del embarazo (IVE), si así lo decide, tras recibir una información completa y dentro del periodo legal. La continuidad de la gestación no ensombrece el pronóstico de las pacientes, únicamente condiciona ciertas medidas terapéuticas.

El tratamiento debe asemejarse lo máximo posible a los protocolos de tratamiento estandarizados para pacientes sin embarazo concomitante.

El **tratamiento quirúrgico** recomendado se plantea en función del trimestre de gestación seguirá las siguientes pautas:

- ▶ **Primer y segundo trimestre:** mastectomía en los casos que precise radioterapia inmediata. Se puede optar por cirugía conservadora en los casos que esté indicado.
- ▶ **Tercer trimestre:** cualquier cirugía es válida.

La BSGC en mujeres gestantes se puede realizar. Los colorantes están contraindicados.

El **tratamiento sistémico** durante la gestación debe seguir las siguientes recomendaciones:

- ▶ Evitar el tratamiento las 3 semanas previas al parto por riesgo de sepsis y hemorragia.
- ▶ El tratamiento hormonal está contraindicado durante toda la gestación.
- ▶ El tratamiento con quimioterapia está contraindicado durante el primer trimestre.
- ▶ En el 2º y 3º trimestre se recomiendan emplear los esquemas en los que hay más experiencia. Hay amplia experiencia en el empleo seguro con: antraciclinas, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo.
- ▶ Está contraindicado el empleo de Trastuzumab.
- ▶ Está contraindicada la lactancia materna durante la quimioterapia.

La **radioterapia** está contraindicada en toda la gestación.

Respecto al **seguimiento y finalización de la gestación**, deben ser realizados en unidades de embarazo de alto riesgo.

En cuanto a la lactancia y tratamiento durante la lactancia, en pacientes con antecedente de cáncer de mama no hay contraindicación para la lactancia natural.

La lactancia está contraindicada si la paciente está en tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia o precisa tratamiento con radioterapia.

El tratamiento quirúrgico durante la lactancia es el estándar en función de los parámetros habituales. Se recomienda suprimir la lactancia antes del tratamiento quirúrgico.

## 17.8. Cáncer de mama y métodos de preservación de la fertilidad

No hay evidencia de que la gestación en las pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama empeore el pronóstico. El tiempo de espera recomendado para la gestación tras finalizar el tratamiento del cáncer de mama está en función del estadio inicial de la enfermedad, la edad de la paciente y la evolución posterior. Lo recomendable es una demora de 2 años, tras la finalización del tratamiento.

Se recomienda informar a toda paciente joven con cáncer de mama sobre la posibilidad de preservar su fertilidad. Los métodos de preservación de la fertilidad son:

- ▶ **Criopreservación de ovocitos:** es el método más recomendado en la actualidad. La técnica aconsejada es la vitrificación de ovocitos.
- ▶ **Criopreservación de embriones:** es el método más utilizado en tratamientos de fertilidad y, por lo tanto, del que se dispone de más experiencia. Requiere pareja o donante.
- ▶ **Criopreservación de tejido ovárico:** técnica experimental.

No es prudente demorar el inicio de la quimioterapia adyuvante más de 6 meses; por lo tanto, se debe realizar en este periodo de tiempo.

Respecto al tratamiento de fertilidad en pacientes con cáncer de mama:

### 1. Tratamiento de fertilidad como riesgo de cáncer de mama.

No existe evidencia clínica de aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres sanas sometidas a tratamientos de fertilidad.

No hay evidencia de que ningún tratamiento de fertilidad aumente el riesgo de cáncer de mama.

En mujeres mayores de 40 años es recomendable realizar una mamografía antes de la técnica de reproducción asistida.

### 2. Tratamiento de fertilidad en pacientes con cáncer de mama.

Se autoriza el tratamiento inductor de la ovulación cuando se autorice el embarazo.

No hay evidencia de que el número de ciclos de tratamiento se asocie a un mayor riesgo.

## 18. PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA Y CONSEJO GENÉTICO

Estudios realizados hace más de 10 años en familias con múltiples casos de cáncer de mama o de ovario permitieron la identificación de dos genes de susceptibilidad de alta penetrancia, BRCA1 y BRCA2. Mutaciones en línea germinal de alguno de estos genes son la causa del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH) y se asocian a un aumento muy significativo del riesgo de desarrollar cáncer de mama y/o de ovario. Ambas mutaciones se heredan con un patrón de herencia autosómico dominante, lo que supone que la probabilidad de transmitir dicha mutación a la descendencia es del 50%.

Posteriormente se han descubierto otros genes responsables de distintos síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, con una prevalencia mucho menor y con una penetrancia variable (p53, PTEN, ATM, STK11...). Sin embargo, hay que destacar, que en una importante proporción de familias con una aparente predisposición hereditaria, no se encuentra ninguna alteración en estos genes.

Actualmente, es posible identificar mediante técnicas de biología molecular a los individuos portadores de dichas mutaciones. Por otra parte, algunas estrategias de detección precoz de cáncer y de prevención primaria del mismo están demostrando ser eficaces en la disminución de la mortalidad por cáncer. Es por ello, que las familias con riesgo elevado de cáncer se pueden beneficiar especialmente de dichas estrategias dentro de un contexto asistencial adecuado. Ante la sospecha de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer se recomienda remitir a las pacientes a la Unidad de Cáncer Familiar.<sup>283</sup>

### 18.1. Criterios de derivación a la Unidad de Cáncer Familiar

Incluyen:

#### 1. Familias de alto riesgo de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

##### A. Independientemente de la historia familiar

- ▶ Un caso de cáncer de mama en edad inferior o igual a 35 años.
- ▶ Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado en edad inferior o igual a los 40 años).
- ▶ Cáncer de mama y cáncer de ovario en la misma paciente, a cualquier edad.
- ▶ Cáncer de ovario, trompa o peritoneal con histología no mucinoso a cualquier edad.
- ▶ Cáncer de mama con histología triple negativa en edad inferior o igual a los 50 años.
- ▶ Cáncer de mama en un varón.

##### B. Dos casos en familiares de primer grado (en la misma rama) con cualquiera de las combinaciones siguientes:

- ▶ Un cáncer de mama bilateral y otro cáncer de mama en edad inferior a los 50 años.
- ▶ Dos casos de cáncer de mama diagnosticados en edad inferior a 50 años.
- ▶ Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario.

##### C. Tres casos en familiares directos (en la misma rama) de cánceres de mama y/o de ovario.

**2. Familias en las que se sospeche algún síndrome de predisposición hereditaria al cáncer.**

La Unidad de Cáncer Familiar decidirá junto con el/la paciente la conveniencia del estudio genético, que se realizará en la persona de la familia con mayor probabilidad de ser portador/a de una mutación (mujer diagnosticada de cáncer de ovario, mujer diagnosticada a una edad más temprana, mujer diagnosticada de un cáncer de mama bilateral o hombre diagnosticado de un cáncer de mama).

**18.2. Opciones y recomendaciones para mujeres portadoras de mutaciones patogénicas en los genes BRCA1 o BRCA2**

Existen diversas estrategias para mujeres con cáncer de mama y/o ovario (CMOH): cirugías reductoras de riesgo (mastectomía y/o salpingooforectomía bilateral), detección precoz de cáncer de mama y ovario y/o quimioprolifaxis. Actualmente no es posible dar una recomendación válida para todos los casos, por lo que cada mujer debe ser valorada individualmente.

Recomendaciones		NE	GR
Recomendaciones de cribado en portadoras de mutación en BRCA1/2			
Prueba	Edad		
Autoexploración mamaria	Desde los 18 años	II	A
Exploración clínica cada 6-12 meses	Desde los 25 años	II	A
RM mama anual	25 -70 años	II	A
Mamografía anual	35 (BRCA2)/40 (BRCA1)-75	II	A
Eco transvaginal y Ca 125 cada 6-12 meses	Desde los 30 años	II	C



Las **cirugías reductoras de riesgo** son:

- ▶ Mastectomía bilateral profiláctica. Resultados de varios estudios coinciden en que la mastectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama en más de un 85% en portadoras de mutaciones.<sup>284</sup>
- ▶ Salpingo-ooforectomía bilateral (SOB). La SOB profiláctica ha demostrado una reducción del cáncer de mama y de ovario en mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1/2.

Varios estudios indican que la SOB en mujeres premenopáusicas, se asocia a una reducción de cáncer de mama de un 50% y a una reducción de cáncer de ovario de un 90%. Un estudio prospectivo ha demostrado también una disminución de la mortalidad global en dichas mujeres. Sin embargo hay que advertir a la paciente, que a pesar de la SOB, persiste un pequeño riesgo de desarrollar un carcinoma primario de peritoneo.<sup>284</sup> El riesgo de desarrollar cáncer de ovario en mujeres portadoras de mutación en BRCA1 empieza a incrementarse a partir de los 40 años por lo que la SOB se debe considerar a partir de los 35 y/o cuando la mujer haya cumplido su deseo gestacional.

Respecto a la **quimioprofilaxis**, aunque hay estudios que demuestran que el tamoxifeno disminuye la incidencia de cáncer de mama en mujeres sanas de alto riesgo, ninguno de ellos ha evaluado específicamente la quimioprevención en portadoras de mutaciones en BRCA1/2. Por lo tanto, en el momento actual no está recomendada la quimioprevención fuera de un ensayo clínico.

## D. ANEXOS

### 1. ANEXO I. Clasificación TNM

#### Definiciones de TNM

Si la clasificación es clínica se añade el prefijo "c", si es patológica la "p", y si se evalúa tras tratamiento preoperatorio se añade el prefijo "y".

#### Tumor primario (T)

- ▶ **TX:** Tumor primario no evaluable.
- ▶ **T0:** Sin evidencia de tumor primario.
- ▶ **Tis:** Carcinoma *in situ*.
  - **Tis (DCIS):** carcinoma ductal *in situ*.
  - **Tis (Paget):** Enfermedad de Paget en el pezón no asociado a carcinoma invasivo y/o DCIS.
- ▶ **T1:** Tumor ≤20 mm en su dimensión mayor.
  - **T1mi:** Tumor ≤1 mm en su dimensión mayor.
  - **T1a:** Tumor >1 mm pero ≤5 mm en su dimensión mayor.
  - **T1b:** Tumor >5 mm pero ≤10 mm en su dimensión mayor.
  - **T1c:** Tumor >10 mm pero ≤20 mm en su dimensión mayor.
- ▶ **T2:** Tumor >20 mm pero ≤50 mm en su dimensión mayor.
- ▶ **T3:** Tumor >50 mm en su dimensión mayor.
- ▶ **T4:** Tumor de cualquier tamaño con extensión directa la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos macroscópicos)\*.
  - **T4a:** Extensión a la pared torácica, sin incluir solo adherencia / invasión del músculo pectoral.
  - **T4b:** Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema cutáneo (incluyendo piel de naranja), que no cumpla criterios de carcinoma inflamatorio.
  - **T4c:** Ambos (T4a y T4b).
  - **T4d:** Carcinoma inflamatorio\*\*.

\* La invasión solo de la dermis no clasifica como T4.

\*\* El carcinoma inflamatorio está restringido a casos con cambios típicos de la piel que afecten a más de un tercio de la piel de la mama. No se requiere la presencia de carcinoma invasivo en los linfáticos de la dermis para clasificarlo de carcinoma inflamatorio, y la invasión de la dermis linfática sin los hallazgos clínicos típicos tampoco es suficiente para clasificarlo como un carcinoma inflamatorio.

Cambios en la clasificación del tumor (T) entre la edición 7ª y 8ª

Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) se considera como una entidad benigna, ya no se clasifica como Tis.

Los tumores de >1 mm y <2 mm deben ser redondeados a 2 mm, y ya no se clasifican como T1mi.

En la 8ª edición los focos satélites tumorales microscópicos alrededor del primario no se deben añadir al diámetro máximo del tumor.

En tumores sincrónicos múltiples se debe dar el T del tumor mayor, seguido del sufijo "m".



## Ganglios linfáticos regionales (N)

Si la clasificación es clínica se añade el prefijo "c", si es patológica la "p".

Los ganglios regionales incluyen los axilares, intramamarios ipsilaterales y supraclaviculares. Los ganglios intramamarios se codifican como axilares y los ganglios supraclaviculares se clasifican como regionales para realizar la estadificación. Las metástasis en otros ganglios, incluidos cervicales o axilares contralaterales son clasificados como distantes (M).

### Clasificación clínica de los ganglios regionales:

- ▶ **cNX**: Ganglios linfáticos regionales no evaluables (ej. por resección previa).
- ▶ **cN0**: Ausencia de metástasis en ganglios regionales (tanto por imagen como por exploración física).
- ▶ **cN1**: Metástasis en ganglios linfáticos axilares móviles ipsilaterales del nivel I, II.
  - **cN1mi**: Micrometástasis (aproximadamente 200 células, >0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm).
- ▶ **cN2**: Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales del nivel I, II que están clínicamente fijos o empastados; o en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis clínicamente evidentes en la axila.
  - **cN2a**: Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales del nivel I, II que están clínicamente fijos entre sí (empastados) o a otras estructuras.
  - **cN2b**: Metástasis solo en ganglios de la cadena mamaria interna, en ausencia de metástasis clínicamente evidentes en los ganglios de la axila.
- ▶ **cN3**: Metástasis en el/los ganglios infraclaviculares (nivel axilar III) ipsilateral/es con o sin afectación de los niveles axilares I, II; o en los ganglios de la cadena mamaria ipsilateral con afectación clínicamente evidente de los niveles axilares I, II; o metástasis en un/os ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación axilar o de la mamaria interna.
  - **cN3a**: Metástasis en el/los ganglio/s infraclavicular/es ipsilateral/es.
  - **cN3b**: Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria ipsilateral y en los ganglios axilares.
  - **cN3c**: Metástasis en el/los ganglio/s supraclavicular/es ipsilateral/es.

\* La categoría cNX se usa cuando los ganglios regionales fueron resecados quirúrgicamente de forma previa, o cuando no existe documentación de la exploración física de la axila.

\*\* cN1mi se usa pocas veces, sería apropiado cuando la biopsia de ganglio centinela se realiza antes de la resección tumoral (como ocurre en ciertos casos tratados con tratamiento neoadyuvante). Los sufijos (sn) y (f) se deben añadir al descriptor N para confirmar que se trata de una biopsia de ganglio centinela o una punción aspiración / BAG, respectivamente.

### Clasificación patológica de los ganglios regionales:

- ▶ **pNX**: Ganglios linfáticos regionales no evaluables (ej. por resección previa, o no extirpados para su estudio patológico).
- ▶ **pN0**: Ausencia de metástasis en ganglios regionales.
  - **pN0**: Ausencia de metástasis en ganglios regionales o presencia solo de células tumorales aisladas (ITCs).
  - **pN0 (+)**: Células malignas en ganglio/s linfático/s regional/es en foco no mayor de 0,2 mm (detectadas por h-eosina [HE] o inmunohistoquímica [IHC], incluyendo ITCs).
  - **pN0 (mol+)**: Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR), pero ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales detectados por histología o ICH.
- ▶ **pN1**: Micrometástasis o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o micro o macrometástasis detectadas en la biopsia del ganglio centinela con los ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente negativos.
  - **pN1mi**: Micrometástasis (aproximadamente 200 células, >0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm).
  - **pN1a**: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (con al menos una metástasis mayor de 2,0 mm).
  - **pN1b**: Metástasis en los ganglios centinela de la cadena mamaria interna ipsilateral, excluyendo ITCs.
  - **pN1c**: pN1a y pN1b combinados.
- ▶ **pN2**: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o metástasis en los ganglios centinela de la cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis axilares.
  - **pN2a**: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (con al menos una metástasis mayor de 2,0 mm).
  - **pN2b**: Metástasis solo en ganglios de la cadena mamaria interna detectados clínicamente con o sin confirmación microscópica, con ganglios axilares patológicamente negativos.
- ▶ **pN3**: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares; o en ganglio/s infraclavicular/es (nivel axilar III); o afectación en ganglios de la cadena mamaria interna por imagen existiendo afectación de 1 ganglio o más de los niveles axilares I y II; o en más de 3 ganglios axilares y afectación micro o macrometastásica de un ganglio de la mamaria interna detectado por técnica del ganglio centinela pero sin que exista afectación clínicamente detectable del mismo; o ganglio/s linfático/s supraclavicular/es ipsilateral/es positivo/s.
  - **pN3a**: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito mayor de 2,0 mm); o metástasis en un/os ganglio/s infraclavicular/es (nivel axilar III).
  - **pN3b**: pN1a o pN2a en presencia de cN2b (ganglios mamarios internos positivos por imagen), o pN2a en presencia de pN1b.
  - **pN3c**: Metástasis en ganglio/s linfático/s supraclavicular/es ipsilateral/es.

Los sufijos (sn) y (f) se deben añadir al descriptos N para confirmar que se trata de una biopsia de ganglio centinela o una punción aspiración / BAG, respectivamente, sin haber realizado más resección de ganglios linfáticos.

Cambios en la clasificación ganglionar (N): la 8ª edición clarifica que el depósito tumoral contiguo mayor debe definirse como pN. No se deben añadir las dimensiones de los depósitos satélites.

Además se añade que cNX solo debe usarse cuando los ganglios se habían resecado previamente, y no se puede realizar un examen ni por imagen ni por exploración física. cN0 se asigna a los tumores en los que la exploración física y la imagen, si se obtuvo, fueron ambas negativas.

### **Metástasis a distancia (M)**

- ▶ **MX**: No evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia (no se requieren estudios de imagen para designar cM0).
- ▶ **cM0 (i+)**: No evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero presencia de depósitos moleculares o microscópicos de células tumorales no mayores de 0,2 mm en sangre circulante, médula ósea, o en otros ganglios no regionales, en una paciente sin síntomas o signos de metástasis.
- ▶ **M1**: Metástasis a distancia detectable por medios clínicos y radiológicos clásicos y/o metástasis confirmadas histológicamente y mayores de 0,2 mm.

# ANEXO II

## 2. ANEXO II. “Estadificación clínica pronóstica TNM del cáncer de mama AJCC UICC 2017”. 8ª edición

Breast carcinoma TNM clinical prognostic stage group AJCC UICC2017.

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage			
<b>Tis N0 M0</b>	<b>Any</b>	<b>Any</b>	<b>Any</b>	<b>Any</b>	<b>0</b>			
<b>T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0</b>	<b>G1</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	Positive	<b>IA</b>			
				Negative		Negative		
			<b>Negative</b>	Positive		Positive		
				Negative		Negative		
		<b>G2</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>		Positive	<b>IA</b>	
						Negative		Negative
				<b>Negative</b>		Positive		Positive
						Negative		Negative
	<b>G3</b>		<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	Positive	<b>IA</b>		
					Negative			Negative
				<b>Negative</b>	Positive			Positive
					Negative			Negative
		<b>G1</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	Positive		<b>IB</b>	
					Negative			Negative
				<b>Negative</b>	Positive			Positive
					Negative			Negative
	<b>G2</b>		<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	Positive	<b>IB</b>		
					Negative			Negative
				<b>Negative</b>	Positive			Positive
					Negative			Negative
		<b>G3</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	Positive		<b>IB</b>	
					Negative			Negative
				<b>Negative</b>	Positive			Positive
					Negative			Negative

\*T1 includes T1mi



TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage	
<b>T0 N1** M0</b> <b>T1* N1** M0</b> <b>T2 N0 M0</b>	<b>G1</b>	<b>Positive</b>	Positive	Positive	<b>IB</b>	
				Negative	<b>IIA</b>	
			Negative	Positive		
		Negative				
		<b>G2</b>	<b>Positive</b>	Positive	Positive	<b>IB</b>
					Negative	<b>IIA</b>
	Negative			Positive		
			Negative			
	<b>G3</b>		<b>Positive</b>	Positive	Positive	<b>IB</b>
					Negative	<b>IIA</b>
		Negative		Positive		
			Negative			
		<b>G1</b>	<b>Negative</b>	Positive	Positive	<b>IB</b>
					Negative	<b>IIA</b>
	Negative			Positive		
			Negative			
	<b>G2</b>		<b>Negative</b>	Positive	Positive	<b>IB</b>
					Negative	<b>IIA</b>
		Negative		Positive		
			Negative			
		<b>G3</b>	<b>Negative</b>	Positive	Positive	<b>IB</b>
					Negative	<b>IIA</b>
	Negative			Positive		
			Negative			

\*T1 includes T1mi

\*\*N1 does not include N1mi. T1 N1 mi Mo and T0 N1mi M0 cancers are included for prognostic staging with T1 N0 M0 cancers of the same prognostic factor status.

TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
<b>T2 N1*** M0</b> <b>T3 N0 M0</b>	<b>G1</b>	<b>Positive</b>	Positive	Positive	<b>IB</b>
				Negative	<b>IIA</b>
			Negative	Positive	
		Negative		<b>IIB</b>	
		Positive		<b>IIA</b>	
		<b>G2</b>	<b>Positive</b>	Positive	Positive
	Negative				<b>IIA</b>
	Negative			Positive	<b>IIB</b>
			Negative	<b>IIB</b>	
			Positive	<b>IIIB</b>	
	<b>G3</b>		<b>Positive</b>	Positive	Positive
		Negative			<b>IIB</b>
		Negative		Positive	
			Negative	<b>IIIB</b>	
			Positive	<b>IIIB</b>	

\*\*\*N1 includes N1mi. T2, T3 and T4 cancers and N1mi are included for prognostic staging with T2 N1, T3 N1 and T4 N1, respectively



TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
<b>T0 N2 M0</b> <b>T1* N2 M0</b> <b>T2 N2 M0</b> <b>T3 N1*** M0</b> <b>T3 N2 M0</b>	<b>G1</b>	<b>Positive</b>	Positive	Positive	<b>IIA</b>
				Negative	<b>IIIA</b>
			Negative	Positive	
		Negative		Negative	<b>IIIA</b>
		Positive		Negative	<b>IIIB</b>
		<b>G2</b>	<b>Positive</b>	Positive	Positive
	Negative				Positive
	Negative			Positive	Positive
			Negative	Negative	<b>IIIA</b>
			Positive	Negative	<b>IIIB</b>
	<b>G3</b>		<b>Positive</b>	Positive	Positive
		Negative			Positive
		Negative		Positive	Positive
			Negative	Positive	<b>IIIC</b>
			Negative	Negative	

\*T1 includes T1mi

\*\*\*N1 includes N1mi. T2, T3 and T4 cancers and N1mi are included for prognostic staging with T2 N1, T3 N1 and T4 N1, respectively

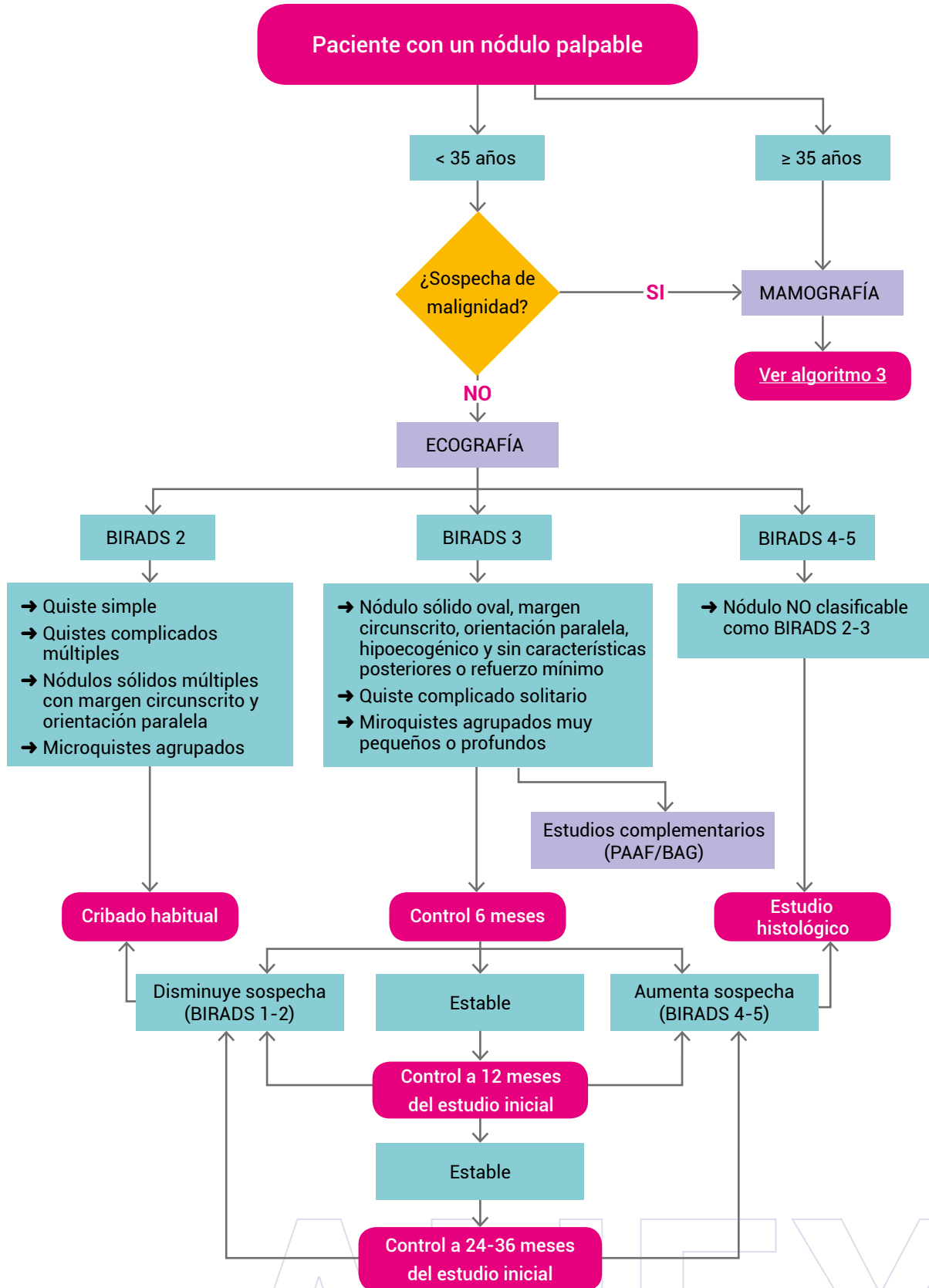
TNM	Grade	HER2	ER	PR	Stage
<b>T4 N0 M0</b> <b>T4 N1*** M0</b> <b>T4 N2 M0</b> <b>Any T N3 M0</b>	<b>G1</b>	<b>Positive</b>	Positive	Positive	<b>IIIA</b>
				Negative	<b>IIIB</b>
			Negative	Positive	
		Negative			
		<b>Negative</b>	Positive		
			Negative	Positive	
	Negative		<b>IIIC</b>		
	<b>G2</b>	<b>Positive</b>	Positive	Positive	<b>IIIA</b>
				Negative	<b>IIIB</b>
			Negative	Positive	
		Negative			
		<b>Negative</b>	Positive		
			Negative	Positive	
	Negative		<b>IIIC</b>		
	<b>G3</b>	<b>Positive</b>	Positive	Positive	<b>IIIB</b>
				Negative	
			Negative	Positive	
		Negative			
		<b>Negative</b>	Positive		
			Negative	Positive	
	Negative		<b>IIIC</b>		

\*\*\*N1 includes N1mi. T2, T3 and T4 cancers and N1mi are included for prognostic staging with T2 N1, T3 N1 and T4 N1, respectively

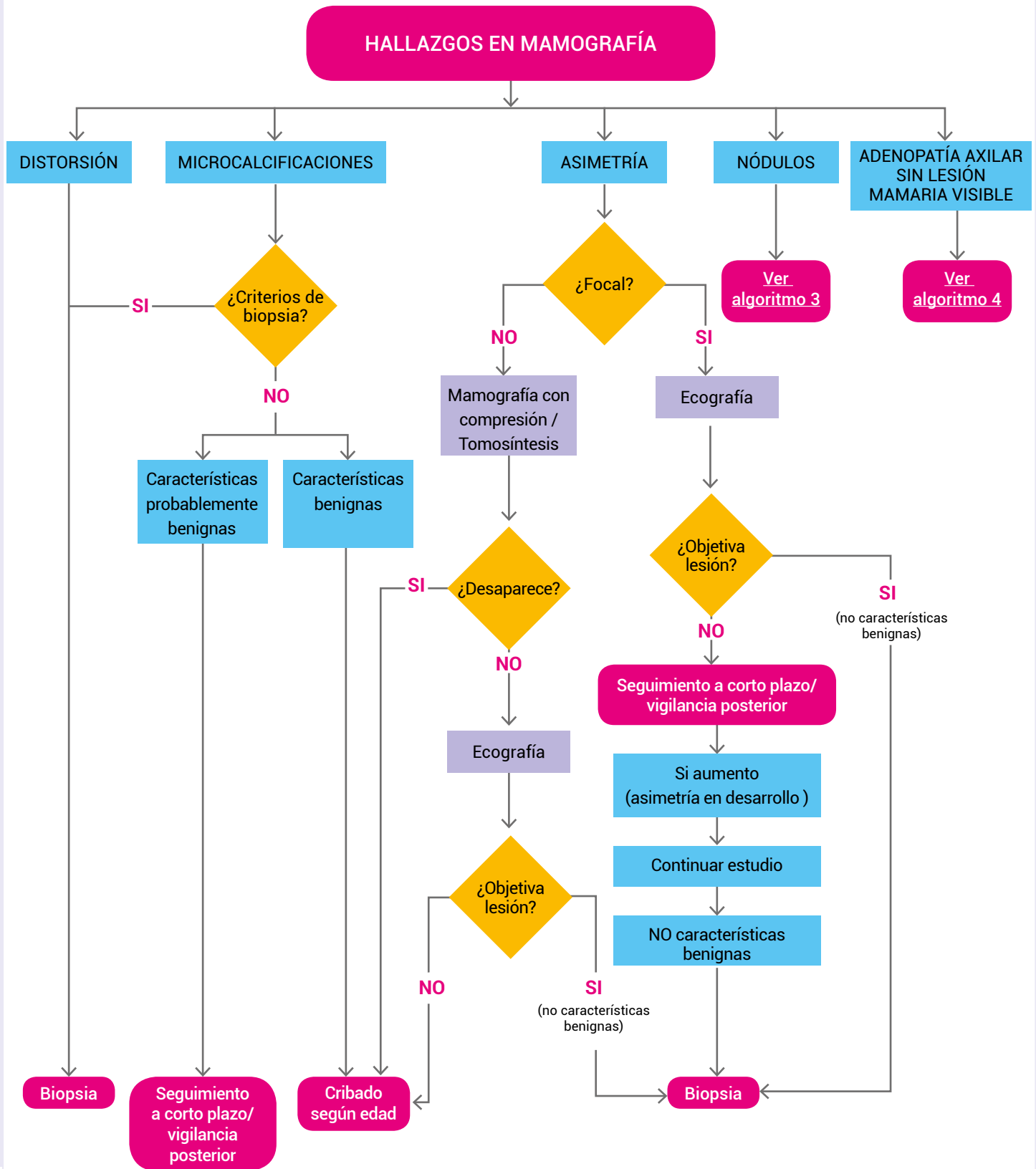
# ANEXO III

## 3. ANEXO III. Algoritmos en Radiología

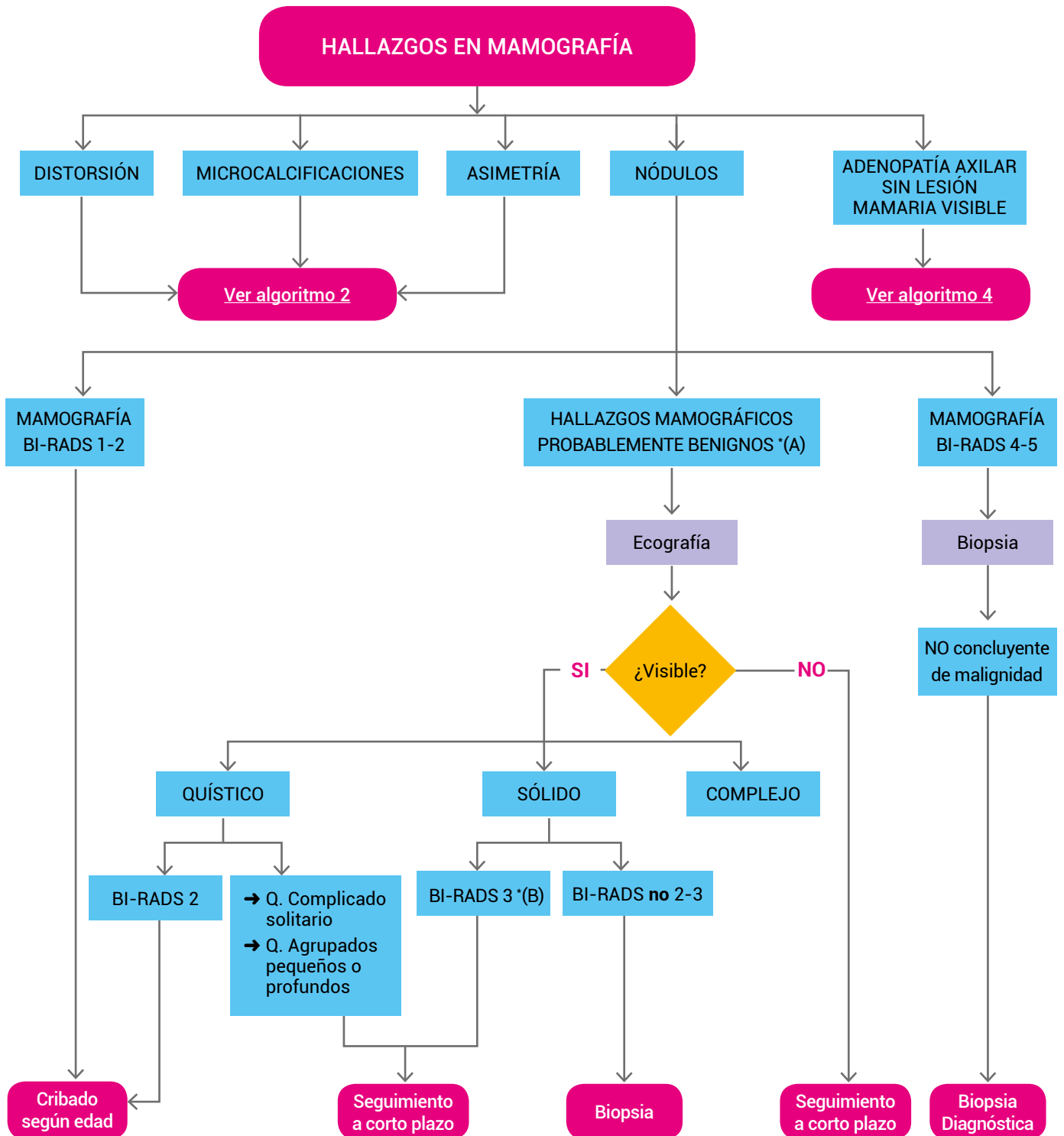
### 3.1. Algoritmo 1. Conducta a seguir ante nódulo palpable



### 3.2. Algoritmo 2. Hallazgos en mamografía: distorsión, microcalcificaciones, asimetría



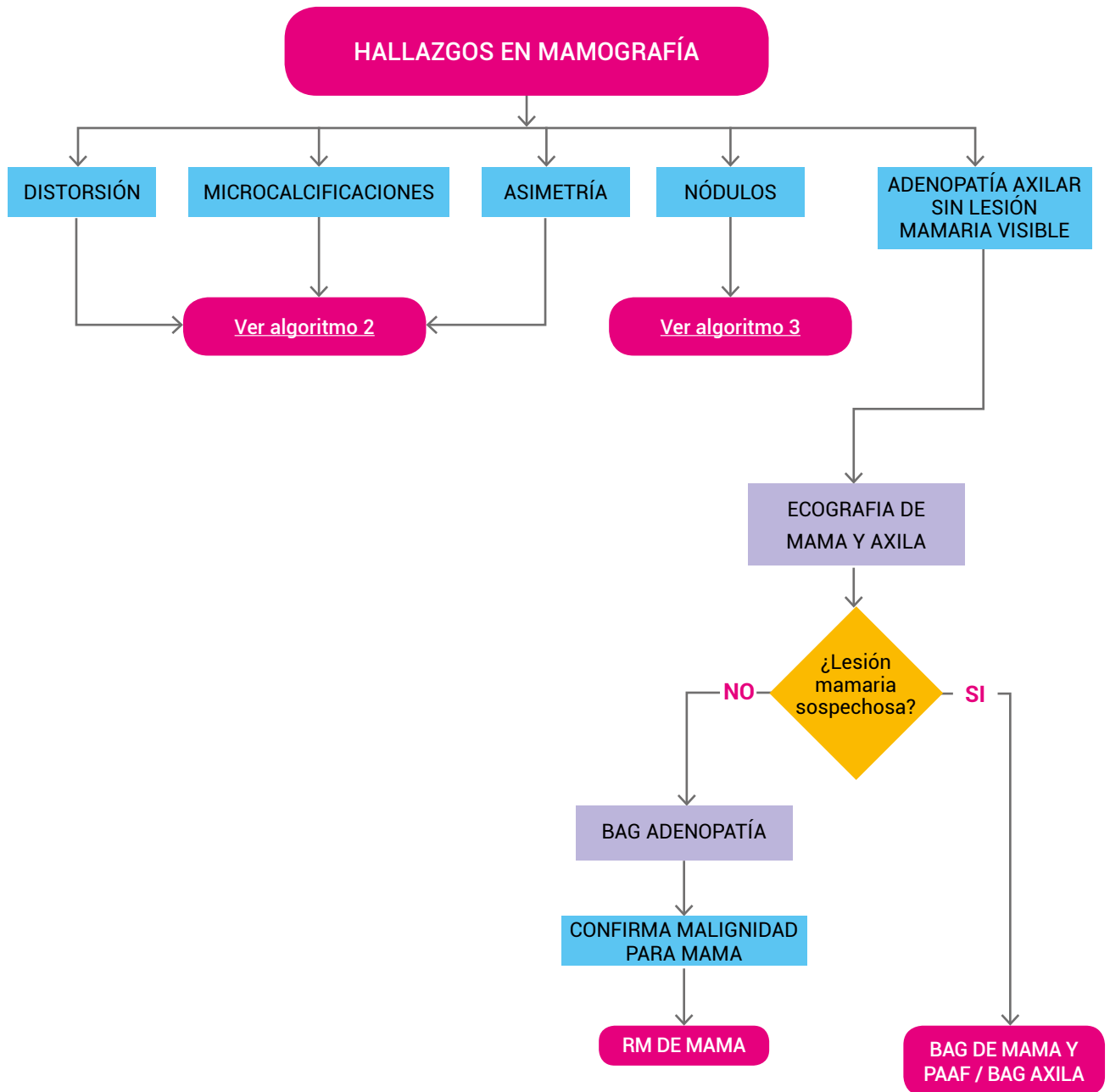
### 3.3. Algoritmo 3. Hallazgos en mamografía: nódulos



\*(A) NO DEBE ASIGNARSE CATEGORÍA BI-RADS 3 SOLO CON MAMOGRAFÍA.

\*(B) EL NÓDULO SOLITARIO, OVAL, CIRCUNSCRITO, DE ORIENTACIÓN PARALELA Y SIN CARACTERÍSTICAS POSTERIORES O REFUERZO MÍNIMO, SI ES PALPABLE SOLO SE ACEPTA PARA MUJERES MENORES DE 40 AÑOS. (> DE 40 AÑOS: BI-RADS 4).

### 3.4. Algoritmo 4. Hallazgos en mamografía: adenopatía axilar sin lesión mamaria visible



# ANEXO IV

## 4. ANEXO IV. Informes histopatológicos

### INFORME PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF)

#### Localización:

Mama Derecha       Mama izquierda       Otra localización

Indicar el cuadrante

#### Tipo de espécimen:

PAAF lesión sólida       PAAF lesión quística       Secreción de pezón

Raspado de piel o pezón

#### Técnica de localización:

Palpación       Guiada por rayos X       Guiada por ecografía

#### Diagnóstico

C1: Insatisfactorio

C2: Benigno

C3: Proliferación epitelial con atipia

C4: Sospecha de malignidad

C5: Maligno

#### COMENTARIO:

Codificación: Topográfico y Morfológico(TM). Sistema SNOMED.

Nombre de quien realiza la aspiración:.....

Nombre del/de la Patólogo/a:.....

Fecha: .....

## **INFORME BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG / BAV) DE MAMA**

### **Localización:**

Mama derecha       Mama izquierda       Otra localización

### **¿Calcificación presente en espécimen de rayos X?:**

- Sí
- No

### **Técnica de localización:**

- Palpación
- Guiada por ecografía
- Guiada por rayos
- Guiada por estereotaxia

### **Presencia de microcalcificaciones en el estudio microscópico:**

- Sí
- No

### **Tipo de microcalcificaciones:**

- Oxalato de calcio
- Fosfato de calcio

### **Diagnóstico**

1. Insatisfactoria / Tejido normal
2. Benigno
3. Benigno pero de potencial maligno incierto
4. Sospecha de malignidad
5. Maligno
  - a. *In situ*
  - b. Infiltrante

### **COMENTARIO:**

Codificación: Topográfico y Morfológico. Sistema SNOMED.

Nombre de quien realiza la aspiración:.....

Nombre del/de la Patólogo/a:.....



## INFORME ESTUDIO MACROSCOPICO DE PIEZAS QUIRÚRGICAS

### Tipo de cirugía

- Mastectomía radical
- Mastectomía simple
- Cuadrantectomía
- Tumorectomía
- Biopsia escisional
- Ampliación de bordes

### Tamaño tumoral

(dos dimensiones)

### Lateralidad

- Mama derecha
- Mama izquierda
- No especificada

### Bordes del tumor

- Expansivos
- Espiculados

### Cuadrante

- CSE
- CSI
- CII
- CIE
- UCS
- Ucinf
- Ucint
- UCE
- Central
- Subareolar
- Multifocal
- Multicéntrico
- No especificado

### Extensión local

- afectación de piel
- afectación de fascia
- afectación muscular

**Tamaño y peso** de la muestra

### Afectación macroscópica de bordes

(especificar borde/s)

### Distancia al borde/s más próximos

(especificar bordes)

### Identificación de bordes

- Si
- No

### Disección de axila

Peso  
Tamaño

### Otros Hallazgos

## **INFORME MICROSCÓPICO CARCINOMA IN SITU**

### **Tipo histológico**

- Carcinoma intraductal
- Carcinoma lobulillar in situ
- Papilar intraquístico
- Enfermedad de Paget
- Otros

### **Patrón**

- Mixto
- Sólido
- Cribiforme
- Comedocarcinoma
- Micropapilar
- Otros

### **Grado histológico (Van Nuys)**

- Bajo grado
- Bajo grado con necrosis
- Alto grado

### **Grado Nuclear**

### **Extensión**

- <5 focos independientes
- ≥5 focos

### **Tamaño tumoral**

(dos dimensiones)

### **Bordes del tumor**

- Expansivos
- Espiculados

### **Extensión local**

- afectación de piel
- afectación de fascia
- afectación muscular

### **Afectación macroscópica de bordes**

(especificar borde/s)

### **Distancia al borde/s más próximos**

(especificar bordes)

### **Disección de axila**

Peso

Tamaño

### **Otros Hallazgos**

**INFORME MICROSCÓPICO CARCINOMA INFILTRANTE****Tipo histológico**

- ▶ Carcinoma ductal infiltrante
- ▶ Carcinoma lobulillar infiltrante
- ▶ Carcinoma tubular
- ▶ Carcinoma mucinoso
- ▶ Carcinoma medular
- ▶ Otros

**Tamaño tumoral****Recuento histológico** (Nottingham-Tenovus)

Formación de túbulos

- ▶ 1
- ▶ 2
- ▶ 3

**Grado nuclear o pleomorfismo**

- ▶ 1
- ▶ 2
- ▶ 3

**Mitosis (diámetro de campo)**

- ▶ 1
- ▶ 2
- ▶ 3

**Grado histológico**

- ▶ G1
- ▶ G2
- ▶ G3

**Componente de carcinoma in situ**

- ▶ No
- ▶ Si
  - <25%
  - >25%
  - Descripción
  - Distancia a bordes

**Invasión vasos sanguíneos / linfáticos**

- ▶ No
- ▶ Si
- ▶ Dudosa

<b>Invasión perineural</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ No</li><li>▶ Si</li></ul>
<b>Necrosis tumoral</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ No</li><li>▶ Si extensa</li><li>▶ Si focal</li></ul>
<b>Afectación de piel</b>
<b>Afectación de linfáticos dérmicos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ No</li><li>▶ Si</li></ul>
<b>Afectación de pezón (Enfermedad de Paget)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ No</li><li>▶ Si</li></ul>
<b>Microcalcificaciones</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ No</li><li>▶ Si</li></ul>
<b>Bordes de resección</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ Libres</li><li>▶ Afectación por carcinoma in situ</li><li>▶ Afectación por carcinoma infiltrante</li></ul>
<b>Mama no neoplásica</b>
<b>Ganglios axilares</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ Número</li><li>▶ Número con metástasis</li><li>▶ Micrometástasis</li></ul>
<b>Estadio pTNM</b>
<b>Marcadores inmunohistoquímicos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▶ Receptores de estrógenos (0-8)</li><li>▶ Receptores de progesterona (0-8)</li><li>▶ MIB – 1 (Ki67) %</li><li>▶ Hercep Test (0-+++)</li></ul>

# ANEXO V

## 5. ANEXO V. Estudio inmunohistoquímico

Determinación de receptores hormonales mediante estudio inmunohistoquímico

Núcleos teñidos %	Intensidad de la tinción
0 = No tinción	0 = No tinción
1 = <1%	1 = Débil
2 = 1-10%	2 = Moderada
3 = 11-33%	3 = Intensa
4 = 34-66%	
5 = 67-100%	

Puntuación	Interpretación
Total Score (0-8)	Suma de % de núcleos teñidos + intensidad de tinción
Score 0 - 2	Negativo
Score $\geq$ 3	Positivo

**MIB-1 (Ki67):** % de células teñidas

### Recomendaciones para la determinación de HER-2

Se debe determinar antes de realizar el plan de tratamiento, tanto en cáncer precoz como en cáncer avanzado o metastásico.

**Tipo de muestra:** biopsia con aguja gruesa o por vacío (BAG ó BAV), piezas de resección quirúrgica, siempre que incluyan componente infiltrante en cantidad adecuada para su evaluación, y preferiblemente alejado del componente *in situ*. Las muestras citológicas solo se recomiendan para estudio de hibridación *in situ* y siempre que no se disponga de tejido.

**Fijación:** hacer constar el tiempo transcurrido desde la toma del tejido hasta el comienzo de la fijación y el tipo de fijador empleado. La fijación se realizará lo antes posible y siempre en la primera hora después de la obtención de la muestra.

El fijador adecuado es el formol neutro tamponado al 10%, al menos cuatro veces el volumen de la pieza.

No se debe utilizar otros fijadores basados en alcoholes (Z-5, Pen-Fix); los fijadores bouin o Zenker pueden imposibilitar el estudio HIS.

El tiempo óptimo es de 24-48 horas, y para las biopsias por aguja 6-8-horas (nunca menos de 6 horas). Se considera que un defecto de fijación es más crítico que la sobrefijación. No se recomienda la determinación del HER-2 en tejidos decalcificados.

**Inclusión en parafina y microtomía:** incluir bloques de 1-1,5 cm de lado y 0,2 cm de espesor. Los bloques de parafina se conservan a temperatura ambiente (20-25°). Las secciones deben ser de 3,5 micras en portas tratados. Se recomienda secado de portas a 60° durante 1 hora o toda la noche a 37° antes de realizar la determinación de HER-2.

No se utilizarán secciones almacenadas por más de 6 semanas si la determinación se hace por IHQ o más de 6 meses si es mediante HIS.

Siempre que se prevea que la determinación se aplase 2 semanas, se recomienda que estas secciones se almacenen previamente parafinadas. En estos casos la desparafinización debe ser más rigurosa (doble tiempo de la habitual).

**Método:** Se recomienda el empleo de "kits" diagnósticos certificados por la FDA y/o agencia europea, previa validación por el laboratorio (25 casos positivos y negativos, cotejando los resultados en un laboratorio de referencia).

El uso de "kits" normalizados requiere seguir estrictamente las indicaciones del fabricante. Se aconseja agrupar casos para realizar la prueba (al menos 9 al objeto de disponer de suficientes controles).

**Controles:** Usar los controles de líneas celulares proporcionados por el "kit".

## ANEXO VI

## 6. ANEXO VI. Ejemplo de vía clínica para procedimientos quirúrgicos de mama en régimen de CMA

ACTIVIDAD / FASE	CONSULTA EXTERNA	DÍA INTERVENCIÓN
<b>Actuación médica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Cirugía: evaluación completa, aplicación de consentimiento informado.</li> <li>▶ Anestesia: evaluación, informe preanestésico, consentimiento informado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Realización del procedimiento quirúrgico.</li> <li>▶ Informe de alta.</li> </ul>
<b>Comprobaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Indicación de intervención.</li> <li>▶ Historia clínica y preoperatorio completo.</li> <li>▶ Consentimiento informado.</li> <li>▶ Informe preanestésico.</li> </ul>	
<b>Cuidados de enfermería</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Rasurado / recorte del vello axilar.</li> <li>▶ Constantes.</li> </ul>
<b>Medicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Profilaxis TEP (si procede, según protocolo).</li> <li>▶ Premedicación de anestesia.</li> <li>▶ Medicación habitual del/la paciente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Profilaxis TEP (si procede, según protocolo).</li> <li>▶ Profilaxis antibiótica antes de la intervención (si procede, según protocolo).</li> <li>▶ Analgesia oral.</li> <li>▶ Antieméticos si precisa.</li> </ul>
<b>Actividad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Libre.</li> <li>▶ Aseo personal / ducha.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Reposo en cama dos horas.</li> <li>▶ Deambulación.</li> </ul>
<b>Dieta / fluidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Normal.</li> <li>▶ Ayuno a partir de las 24:00 horas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Iniciar tolerancia oral a las 2-4 horas.</li> <li>▶ Noche (en domicilio): dieta blanda.</li> </ul>
<b>Información</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Entrega de Manual de acogida de la UCMA.</li> <li>▶ Información sobre el proceso.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ A familiares al finalizar la intervención.</li> <li>▶ Informe de alta.</li> <li>▶ Hoja de recomendaciones.</li> <li>▶ Cita a consulta externa de cirugía.</li> <li>▶ Cita a Oncología, si procede.</li> </ul>
<b>Objetivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Estudio preoperatorio completo.</li> <li>▶ Información exhaustiva a la paciente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Alta a las 4/8 horas de la intervención con buena tolerancia oral, constantes adecuadas, control del dolor y deambulación.</li> <li>▶ Cita a consulta.</li> </ul>

# ANEXO VII

## 7. ANEXO VII. Recomendaciones y cuidados durante la radioterapia

### 1 - Durante la radioterapia en la mama

La irradiación mamaria generalmente es bien tolerada, consiste en dar pequeñas dosis diarias, habitualmente cinco días por semana, en un volumen determinado por el estadio de la enfermedad. El número de sesiones suele ser de 25 a 28 después de una mastectomía y tras una tumorectomía de 25 a 35 en un tratamiento estándar o de 15 a 20 en los tratamientos hipofraccionados.

La irradiación en si no es molesta, ni duele, ni genera ningún tipo de sensación. Es más o menos, como hacerse una radiografía y cada sesión oscila entre los 5 y 15 min. Sin embargo, según vayan pasando los días (a partir de la segunda o tercera semana de tratamiento) y se vaya acumulando la dosis, notará el efecto de la radiación sobre la zona de tratamiento.

Las reacciones cutáneas a la radiación (radiodermitis) son un evento esperado en todos los/las pacientes que se someten a un tratamiento de radioterapia por cáncer de mama, se inician por un eritema leve-moderado (piel enrojecida) pudiendo ir acompañado de prurito (picor), descamación seca y, en algunos casos, descamación húmeda pudiendo acompañarse de infección en casos muy raros.

Las zonas más propensas a desarrollar algún tipo de irritación son el surco o pliegue submamario (debajo de la mama), la parte anterior de la axila y la fosa supraclavicular.

No existe una estandarización en la prevención y cuidado, sin embargo, es importante instaurar antes del inicio de la radioterapia unos cuidados que se mantendrán durante y después de finalizar el tratamiento.

#### Higiene personal diaria:

Es importante una adecuada higiene de la piel

- ▶ Lavar suavemente la piel irradiada con agua templada sin frotar, **no utilizar esponja ni otro material para frotar la zona tratada**, utilizar sólo la mano y los dedos (no es necesario emplear jabón pero si se utiliza, éste debe de ser neutro).
- ▶ Secar la piel suavemente con pequeños toques de toalla sin frotar.
- ▶ No utilizar productos químicos en la zona de tratamiento, como desodorantes, colonias, perfumes, polvos, maquillaje, etc. En muchos casos contienen alcoholes, metales... que aumentan la irritación de la zona.

#### Cuidado especial de la zona a tratar:

- ▶ Hidratar la piel con cremas emolientes de absorción rápida (de avena, aloe, de urea, ácido hialurónico, caléndula o rosa mosqueta, etc.) dos-tres veces al día poniendo muy poca cantidad de crema y sin frotar demasiado para extenderla. Si se pone la cantidad adecuada de crema, al cabo de dos-tres minutos la piel debería estar completamente seca. Desde la última aplicación de crema hasta la hora de tratamiento deben pasar al menos, dos horas para acudir a la sesión con la piel limpia sin restos de crema.
- ▶ Mantener el área de tratamiento limpia y seca especialmente el surco mamario y la axila para evitar la maceración.





- ▶ Evitar la luz solar sobre el área tratada.
- ▶ Evitar golpes y heridas en la zona tratada: no emplear **ESPARADRAPO** sobre la piel irradiada (para las curas utilizar mallas de sujeción).

#### Ropa apropiada:

- ▶ La ropa que este en contacto con la zona de irradiación ha de ser holgada y sin grandes costuras ya que pueden provocar rozaduras preferentemente de algodón.
- ▶ El uso del sujetador debe estar muy restringido, sobre todo si tiene aros, puntillas, encajes o cualquier adorno que pueda rozar la piel con el movimiento normal. Esto puede ser muy incómodo para muchas mujeres, sobre todo si tienen mamas voluminosas. En caso de "necesitar" el uso de ropa interior, los sujetadores deberán ser de un tejido transpirable, (algodón preferentemente), no deberán tener aros ni adornos y deberán utilizarse el tiempo mínimo imprescindible.

#### Alimentación:

- ▶ Dieta normal (o la habitual), aumentando un poco la cantidad de proteínas (carne, pescado, huevos, lácteos) y de vitaminas (frutas y verduras).
- ▶ Líquidos: aumentar la ingesta (agua, zumos, infusiones, refrescos, fruta, etc.) hasta los 2 l diarios.

#### Actividad física:

- ▶ Se puede observar algo de astenia pero es un fenómeno pasajero que no impide realizar las actividades diarias con normalidad.
- ▶ Realizar algún ejercicio suave, como pasear, bicicleta, etc.
- ▶ No es recomendable acudir a la piscina durante el tratamiento, su alto contenido en cloro irrita mucho la piel en estos momentos.

## 2 - Después de la radioterapia

- ▶ Utilizar diariamente crema hidratante en la zona irradiada.
- ▶ **Evitar la exposición directa de la zona tratada al sol** por lo menos durante el primer año tras el tratamiento de radioterapia. La zona tratada deberá protegerse con cremas con filtro solar alto (mayor de 50) o, preferiblemente, no exponerla.

Puede recibir radiación solar en cualquier otra parte del cuerpo.

# ANEXO VIII

## 8. ANEXO VIII. Linfedema

### Recomendaciones para prevenir la aparición de linfedema del miembro superior

Actividad / Situación	Recomendaciones
<b>Cuidados personales: aseo y vestido</b>	<p>Extrema la higiene de la piel del brazo empleando jabones neutros.</p> <p>Seca minuciosamente la piel, sin olvidar los pliegues y la zona entre los dedos.</p> <p>Aplica crema hidratante tras el lavado.</p> <p>Evita productos con alcohol y con perfume, irritantes para la piel.</p> <p>No te pongas pulseras, reloj, ni anillos en dicho brazo. No utilizar joyas en el brazo afecto.</p> <p>Evita heridas o quemaduras, ya que en el brazo afecto pueden infectarse con facilidad.</p> <p>Cuando te hagas la manicura debes evitar: cortarte las uñas con tijeras (es preferible el uso de cortaúñas), cortarte las cutículas, evitar morderte las uñas o arrancarte los padrastros.</p> <p>Emplea maquinilla eléctrica de varón para depilarte la axila o el miembro afecto.</p>
<b>Actividades de la vida diaria y deporte</b>	<p>Evita cargar peso excesivo con el brazo afectado.</p> <p>No emplees sustancias tóxicas (lejía, amoníaco) sin llevar guantes en esa mano.</p> <p>Extrema las precauciones con la plancha, al manipular estufas o en el horno para evitar quemaduras en el brazo afectado.</p> <p>Emplea siempre guantes cuando utilices tijeras, cuchillos o cualquier otro utensilio cortante o cuando realices labores de jardinería.</p> <p>Utiliza siempre dedal para coser.</p> <p>Los primeros seis meses postcirugía no se recomienda realizar ejercicio vigoroso con el miembro afecto.</p>
<b>Heridas y lesiones</b>	<p>Ante cualquier herida en la piel del brazo u hombro, lávala con agua y jabón y emplea un antiséptico.</p> <p>Evita las mordeduras y arañazos de perros y gatos.</p> <p>Extrema las precauciones para evitar lesiones en la piel del brazo: evita las extracciones de sangre, vacunas o la administración de medicamentos en el brazo afectado.</p> <p>No te tomes la tensión en esa extremidad.</p> <p>Si eres diabética y necesitas conocer los niveles</p>
<b>Calor y salud</b>	<p>Evita el calor excesivo en el brazo: no laves ni friegues con agua muy caliente.</p> <p>Evita los baños de sol: no tomes el sol sin la protección adecuada en el brazo, al menos un factor de 40 y evitar el sol directo en las horas centrales del día.</p> <p>Evita las saunas.</p> <p>Lleva una dieta sana y evita la obesidad.</p> <p>Mantén una dieta equilibrada, rica en frutas, verduras y legumbres. Ha de ser una dieta hipocalórica que te ayude a prevenir la obesidad.</p> <p>Evita las comidas con exceso de sal.</p>



## Ejercicios para prevenir la aparición de linfedema

Tras la primera valoración en el Servicio de Rehabilitación, lo ideal sería antes de un mes postquirúrgico, se debe comenzar con los siguientes ejercicios, todos los días por la mañana y por la noche:

- ▶ Se comienza por los ejercicios de REHABILITACIÓN RESPIRATORIA: son ejercicios de control postural, para evitar la cifosis y las molestias vertebrales, ayudan a mejorar la ventilación de las bases pulmonares y así evitan infecciones respiratorias, además son ejercicios relajantes, puesto que trabajan la respiración diafragmática. Los repetiremos 10 veces cada uno, sentadas y con los ojos cerrados para estar más relajadas.
- ▶ Después continuaremos con ejercicios de DRENAJE CIRCULATORIO: ejercicios que mejoran la circulación venosa y linfática 10 veces/uno.
- ▶ Realizaremos después los ejercicios de MOVILIDAD ACTIVA DE HOMBRO: empezamos con ejercicios pendulares para calentar el hombro y después ejercicios suaves para mejorar el recorrido articular del hombro en todos sus arcos. Trabajamos también flexo-extensión de codo.
- ▶ Por último, para mejorar el flujo linfático a favor de gravedad, abrir y cerrar el puño en alto, combinados con círculos de las muñecas, como "si bailaras sevillanas", intentaremos aguantar dos ó tres minutos, alternando si te cansa con palo en alto o apoyo en la cabeza, son los ejercicios clásicos del LINFEDEMA.

Tras la radioterapia, aunque haya conseguido la movilidad articular, no haya aparecido linfedema, ni presente red axilar, los ejercicios deberán seguir realizándose al menos una vez al día para evitar la aparición de linfedema, que puede aparecer en cualquier momento de la vida.

## Contraindicaciones para el tratamiento rehabilitador del linfedema:

- ▶ **Contraindicaciones generales de la Terapia Descongestiva Compleja:**
  - Insuficiencia cardíaca congestiva.
  - Trombosis venosa profunda.
  - Erisipela o linfangitis aguda.
  - Recidiva loco-regional o enfermedad diseminada.
  - Embarazo.
  - Cirugía reciente abdominal.
  - Aneurisma aórtico.
- ▶ **Contraindicaciones del drenaje linfático:**
  - ABSOLUTAS: Tromboflebitis, infecciones agudas (celulitis, linfangitis), fallo renal, insuficiencia cardíaca severa, obstrucción de la vena cava superior, HTA inestable, síndrome del seno carotídeo, cirrosis hepática con ascitis, algias abdominales, disfunción tiroidea no tratada, asma.
  - DUDOSO: en cáncer activo.

▶ **Contraindicaciones de la presoterapia:**

- Trombosis venosa profunda.
- Tratamiento anticoagulante
- Infección activa.

▶ **Contraindicaciones del vendaje linfático:**

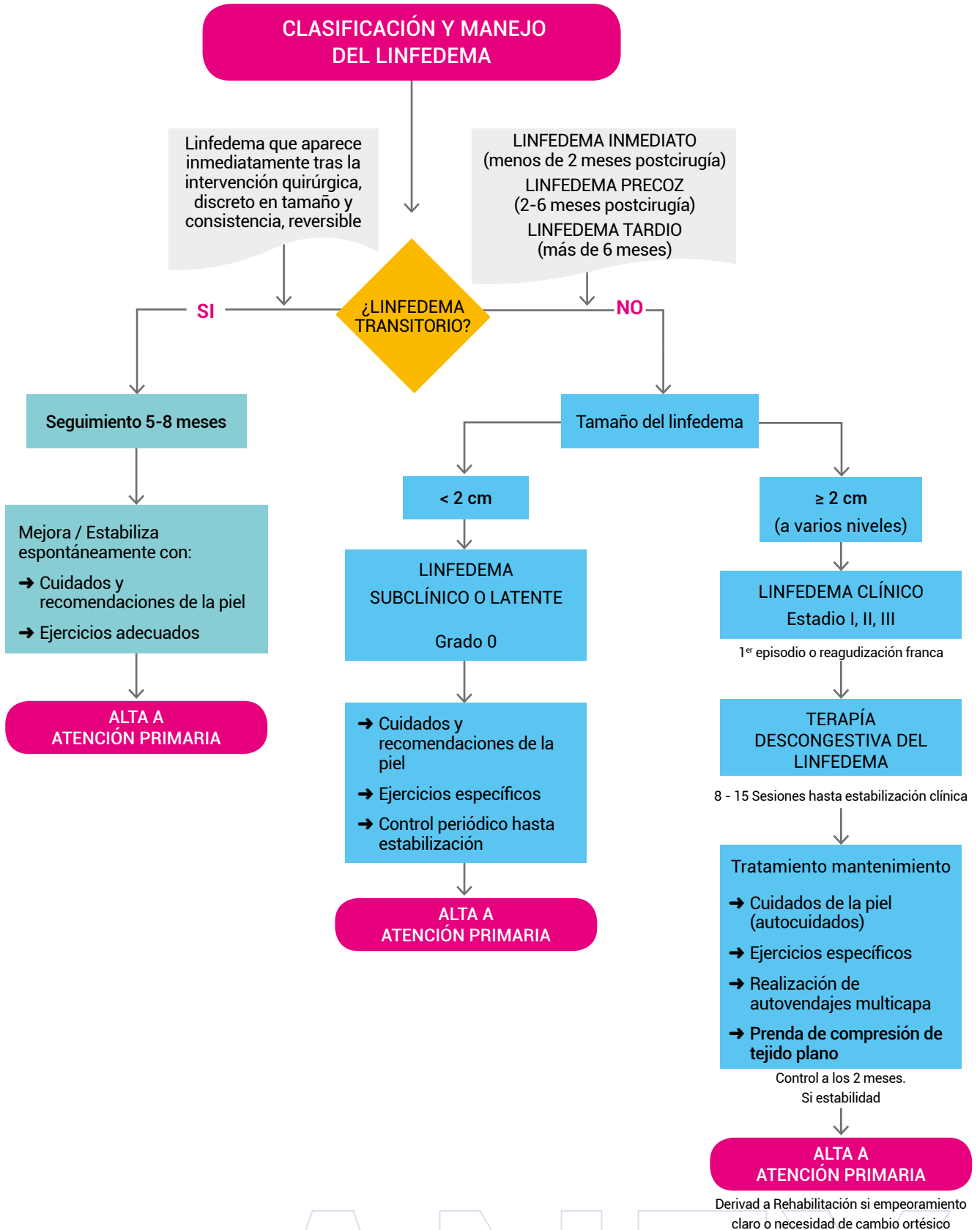
- **ABSOLUTAS:** insuficiencia arterial severa, neuropatía periférica severa, insuficiencia cardíaca descompensada.
- **RELATIVAS:** parestias, infección local (conviene disminuir la presión del vendaje), trastornos sensitivos, insuficiencia cardíaca controlada, artritis reumatoide.

▶ **Contraindicaciones de la prenda de contención:**

- Insuficiencia arterial severa.
- Insuficiencia cardíaca aguda.
- Distorsión importante del miembro afecto.
- Surcos profundos en la piel.
- Linforrea.
- Ulceración de la piel.
- Neuropatía periférica severa.
- **RELATIVAS:** tener precaución con la celulitis (las infecciones hacen doloroso el uso de la prenda), el déficit sensitivo (obliga a vigilar la integridad de la piel), la parálisis del miembro afecto y los problemas cutáneos.

# ANEXO IX

## 9. ANEXO IX. Algoritmo de manejo del linfedema



# ANEXO X

## 10. ANEXO X. Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD)

Nombre y apellidos: .....

Numero Historia Clínica: .....

Fecha: .....

### ESCALA HAD

Este cuestionario se ha construido para ayudar a quien le trata a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió usted durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si contesta deprisa, sus respuestas podrán reflejar mejor cómo se encontraba usted durante la semana pasada.

#### 1. Me siento tenso o "nervioso"

- Todos los días
- Muchas veces
- A veces
- Nunca

#### 2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba

- Como siempre
- No lo bastante
- Sólo un poco
- Nada

#### 3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder

- Definitivamente, y es muy fuerte
- Sí, pero no es muy fuerte
- Un poco, pero no me preocupa
- Nada



**4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas**

- Al igual que siempre lo hice
- No tanto ahora
- Casi nunca
- Nunca

**5. Tengo mi mente llena de preocupaciones**

- La mayoría de las veces
- Con bastante frecuencia
- A veces, aunque no muy a menudo
- Sólo en ocasiones

**6. Me siento alegre**

- Nunca
- No muy a menudo
- A veces
- Casi siempre

**7. Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado**

- Siempre
- Por lo general
- No muy a menudo
- Nunca

**8. Me siento como si cada día estuviera más lento**

- Por lo general, en todo momento
- Muy a menudo
- A veces
- Nunca

**9. Tengo una sensación extraña, como de "aleteo" en el estómago**

- Nunca
- En ciertas ocasiones
- Con bastante frecuencia
- Muy a menudo

**10. He perdido el interés por mi aspecto personal**

- Totalmente
- No me preocupo tanto como debiera
- Podría tener un poco más de cuidado
- Me preocupo al igual que siempre

**11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme**

- Mucho
- Bastante
- No mucho
- Nada

**12. Me siento optimista respecto al futuro**

- Igual que siempre
- Menos de lo que acostumbraba
- Mucho menos de lo que acostumbraba
- Nada

**13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico**

- Muy frecuentemente
- Bastante a menudo
- No muy a menudo
- Nada

**14. Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión**

- A menudo
- A veces
- No muy a menudo
- Rara vez



# ABREVIATURAS

## E. ABREVIATURAS

AEC	Asociación Española de Cirujanos
AH	Atención hospitalaria
ALR	Anestesia loco-regional
AP	Atención primaria
APBI	Irradiación parcial acelerada de la mama
ASECMA	Asociación Española de Cirugía Mayor Ambulatoria
AUC	Área bajo la curva
BAG	Biopsia con aguja gruesa
BAV	Biopsia con aguja gruesa asistida por vacío
BI-RADS	Breast Imaging Report and Database System
BPVT	Bloqueo paravertebral torácico
BRCA1	Breast cancer 1
BRCA2	Breast cancer 2
BSGC	Biopsia selectiva del ganglio centinela
CAP	Complejo areola – pezón
CC	Craneocaudal
CCII	Cuadrantes internos
CDI	Carcinoma ductal infiltrante
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CIE	Componente intraductal extenso
CISH	Hibridación cromogénica <i>in situ</i>
CK19	Citoqueratina 19
CLI	Carcinoma lobulillar infiltrante
CLIS	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
CLISP	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> pleomórfico
CMOH	Cáncer de mama y/o ovario
DCIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
DIEP	Perforante de la Arteria Epigástrica Inferior Profunda
DM	Diabetes mellitus
EAP	Equipos de Atención Primaria
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
ETV	Enfermedad tromboembólica
FSH	Hormona foliculoestimulante
FISH	Hibridación fluorescente <i>in situ</i>
GC	Ganglio centinela
GEC	Groupe Européen de Curiethérapie
HADS	HADS Hospital, Ansiedad y Depresión
HBPM	Heparinas de bajo peso molecular
HDR	Alta tasa de dosis
HNF	Heparina no fraccionada

<b>HT</b>	Hormonoterapia
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IA</b>	Inhibidores de la aromatasa
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>IFG-1</b>	Factor de crecimiento insulínico 1
<b>IM</b>	Intramuscular
<b>IMC</b>	Índice masa corporal
<b>ISRS</b>	Inhibidores de la recaptación de serotonina
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>IVE</b>	Interrupción Voluntaria del Embarazo
<b>LA</b>	Linfadenectomía axilar
<b>MI</b>	Mamaria interna
<b>NA</b>	No aplica
<b>OML</b>	Oblicua media lateral
<b>PAAF</b>	Punción aspiración con aguja fina
<b>PET/CT-FDG</b>	Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodeoxiglucosa
<b>PPA</b>	Profilaxis preoperatoria antibiótica
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RCB</b>	Residual Cancer Burden
<b>RE/ER</b>	Receptores de Estrógenos
<b>RH</b>	Receptor hormonal
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>RMI</b>	Reconstrucción mamaria inmediata
<b>RP/PR</b>	Receptores de Progesterona
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>SEAP</b>	Sociedad Española de Anatomía Patológica
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica
<b>SEOR</b>	Sociedad Española de Oncología Radioterápica
<b>SIEA</b>	Arteria Epigástrica Inferior Superficial
<b>SISH</b>	Hibridación <i>in situ</i> con plata
<b>SLE</b>	Supervivencia libre de enfermedad
<b>SNOLL</b>	Sentinel node and occult lesion localization
<b>SOB</b>	Salpingo-ooforectomía bilateral
<b>SSI</b>	Infección del Sitio Quirúrgico
<b>THS</b>	Terapia hormonal sustitutiva
<b>TIL</b>	Infiltración linfocitaria tumoral
<b>TIVA</b>	Anestesia total intravenosa
<b>TRAM</b>	Transverse rectus abdominis musculocutaneous
<b>VAX</b>	Vaciamiento axilar
<b>VO</b>	Vía oral
<b>WHI-OS</b>	Women's Health Initiative Observational Study

# BIBLIOGRAFÍA

## F. BIBLIOGRAFÍA

1. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) U.S. Department of Health and Human Services Agency for Healthcare Research and Quality. The Guide to Clinical Preventive Services 2014. AHRQ Pub. No. 14-05158 May 2014 ISBN 978-1-58763-439-0.
2. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc). 1995;105:740-743.
3. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. University of York, 2008. ISBN 978-1-900640-47-3.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: The manual. Process methods guide. NICE; 2014. [consultado 17 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/article/pmg20>
5. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet. 2017. 18;389(10074):1134-1150.
6. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Isakoff SJ, Lyons J, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Moran MS, O'Regan RM, Patel SA, Pierce LJ, Reed EC, Salerno KE, Schwartzberg LS, Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Telli M, Ward JH, Shead DA, Kumar R. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Apr;15(4):433-451.
7. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009.
8. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, Alemán A, Torrella A, Chico M, Vicente M, Díaz JM, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Perucha J, Franch P, Navarro C, Ardanaz E, Bigorra J, Rodrigo P, Peris Bonet R, REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol DOI 10.1007/s12094-016-1607-9.
9. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. 2013;132(5):1133-45.
10. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5-a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15(1):23-34.
11. Chirlaque MD; Salmerón D; Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, Jiménez R, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Sant M, Minicozzi P, Navarro C, Sánchez MJ. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries". Clinical and Translational Oncology 2018;20(2):201-211.
12. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, Díaz JM, Larrañaga N, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Sant M, Minicozzi P, Navarro C, Sánchez MJ and the REDECAN Working Group. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. Clinical and Translational Oncology. 2017 doi: 10.1007/s12094-017-1710-6.
13. Redondo Cornejo ML, Robla Rodríguez AM, Quirós García JR. Mortalidad en Asturias 2016. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Principado de Asturias. DL: AS-04137-2017.
14. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics. A Cancer Journal for Clinicians. 2010;60:277-300.

15. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay J, editors (2014). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X*. IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
16. Costanza ME, Chen WY. Epidemiology and risk factors for breast cancer. 2012 UpToDate. [citado 23 Oct, 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
17. American Cancer Society. Detailed Guide: Breast Cancer. 2012. [citado 23 Oct, 2012]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>.
18. Moskowitz C S, Chou J F, Wolden S L, Bernstein J L, Malhotra J, Novetsky Friedman D, Mubdi N Z, Leisenring W M, Stovall M, Hammond S, Smith S A, Henderson T O, Boice J D, Hudson M M, Diller L R, Bhatia S, Kenney L B, Neglia J P, Begg C B, Robison L L, Oeffinger K C. Breast Cancer After Chest Radiation Therapy for Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2217–2223.
19. Demoor-Goldschmidt C, Supiot S, Mahé M-A. Breast cancer after radiotherapy: Risk factors and suggestion for breast delineation as an organ at risk in the prepuberal girl. *Cancer Radioterapie* 2012;16:140–151.
20. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1218-26.
21. Maruti SS, Willett WC, Feskanich D, Rosner B, Colditz GA. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:728.
22. Irwin ML, Varma K, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, Wiley A, Chung GG, et al. Randomized controlled trial of aerobic exercise on insulin and insulin-like growth factors in breast cancer survivors: the Yale Exercise and Survivorship study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:306.
23. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007;8:292-3.
24. Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, Boobis AR, et al. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control*. 2006;17:759-70.
25. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ and Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer*. 2003;89:1672-85.
26. Thiebaut AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, et al. Dietary fat and post menopausal breast cancer in the National Institutes of Health -AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:451-62.
27. Bingham S, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet*. 2003;362:212-14.
28. Garcia-Closas M, Brinton LA, Lissowska J, Chatterjee N, Peplonska B, Anderson WF, et al. Established breast cancer risk factors by clinically important tumour characteristics. *Br J Cancer*. 2006;360:187-95.
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360:187-95.
30. Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:755-65.

31. Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P, Hankinson SE. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;25:1482-8.
32. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:48-60.
33. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;121:856-62.
34. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol.* 2010;11:530-42.
35. Parkin DM. Cancers attributable to exposure to hormones in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011;105:S42-S48.
36. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike PC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:328-32.
37. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ.* 2008;86:317-319.
38. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Longterm effects of mammography screening updated overview of the Swedish randomized trials. *Lancet.* 2002;359:909-19
39. Bonfill Cosp X, Marzo Castillejo M, Pladevall Vila M, Marti J, Emparanza JI. Strategies for increasing the participation of women in community breast cancer screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001, Issue 1. Art. N°: CD002943.
40. Recomendación del Consejo de 2 de diciembre de 2003 sobre el cribado del cáncer. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 16 diciembre de 2003 (2003/878/CE).
41. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadopoblacional.htm>
42. Perry N, Broeders M, Wolf C, Törnberg S, Holland R, editores. *European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis.* 4th Ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
43. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007.
44. Consejería de Sanidad del Gobierno del Principado de Asturias. Detección precoz del cáncer de mama. Información para la población. Oviedo; 2011. Disponible en: <https://www.astursalud.es/en/categorias/-/categorias/profesionales/01000practica-clinica/03000programas-de-deteccion-y-prevencion/02000programa-de-deteccion-precoz-cancer-de-mama>
45. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Screening and Diagnosis Version 1:2010. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2009;7.
46. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *Breast. AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer, 2010:347-76.
47. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol.* 2015; 25 (12):3669-3678.

48. American College of Radiology. ACR BI-RADS Atlas. Breast Imaging Reporting and Data System. 5th ed. Reston VA: ACR; 2013.
49. College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma (DCIS) of the breast. Based on AJCC/UICC TNM 6th ed. 2009.
50. College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast, 4.1.0.0. Version, 2018. <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-breast-invasive-18protocol-4100.pdf>
51. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
52. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Blamey RW, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995;345:1154–7.
53. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer*. 1996;77:2267–74.
54. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, Solin LJ. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer*. 2010; 46(18): 3219-32. Doi: 10.1016/j.ejca.2010.07.043.
55. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, Horton J, Hwang S, Johnson PL, Marinovich ML, Schnitt SJ, Wapnir I, Moran MS. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma *In Situ*. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(12): 3801-3810. Epub 2016 Aug 15.
56. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, Klimberg S, Chavez-MacGregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson PL, Morrow M; Society of Surgical Oncology; American Society for Radiation Oncology. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1507-15. Doi: 10.1200/JCO.2013.53.3935. Epub 2014 Feb 10.
57. Allred DC. Problems and solutions in the evaluation of hormone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:2433-2435.
58. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy. An overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:633-642.
59. Ohi Y et al. Whole sentinel lymph node analysis by a molecular assay predicts axillary node status in breast cancer. *British Journal of Cancer*, 2012;107:1239-1243.
60. Peg V et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013;139(1):87-93.
61. Espinosa-Bravo M. et al. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(7):766-73.
62. Teramoto A et al. One-step nucleic acid amplification assay for intraoperative prediction of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis. *The Breast*, 2014;23(5):579-85.

63. Tiernan JP et al. Systematic review and meta-analysis of cytokeratin 19-based one-step nucleic acid amplification versus histopathology for sentinel lymph node assessment in breast cancer. *Br. J. Surg.* 2014;101:298-306.
64. Rubio IT et al. Nomogram including the total tumoral load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;147(2):371-80.
65. Bernet L et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev. Esp. Patol.* 2014;47(1):22-32.
66. Salinas-Martín, M.V. Uso de la técnica molecular para el estudio intraoperatorio del ganglio centinela. *Rev. Esp. Patol.* 2014;47(4):242.
67. Bernet L. Respuesta al trabajo: «Uso de la técnica molecular para el estudio intraoperatorio del ganglio centinela», de M. Salinas. *Rev. Esp. Patol.* 2014;47(4):243-244.
68. El Hage Chehade H, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma *in situ*? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2017;213(1):171-180.
69. Osako T, Iwase T, Kimura K, Masumura K, Horii R, Akiyama F. Incidence and possible pathogenesis of sentinel node micrometastases in ductal carcinoma *in situ* of the breast detected using molecular whole lymph node assay. *Br J Cancer.* 2012 May 8;106(10):1675–1681.
70. Acea-Nebriil, A. García-Novoa, P.Santiago-Freijanes y J. Mosquera-Oses. Micrometastasis in the sentinel node in women with *in situ* ductal carcinoma. False positives of the OSNA (One-step nucleic acid amplification) method? *Cir. Esp.* 2016;94(2):121-122.
71. Salgado R et al. The evaluation of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer Recommendations by an International TILs working group 2014 *Annals of Oncology.* 2015;26:259-271.
72. Denkert C et al. Tumor associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:105-113.
73. Sherene Loi et al. Prognostic and predictive value of tumor infiltrating lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in node positive Breast Cancer Comparing the addition of Docetaxel to Daurobicin-based chemotherapy: BIG 02-98 *J Clin Oncol.* 2013;31:860-867.
74. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, MacGrogan G, Penault-Llorca F, Boughey J, Curigliano G, Dixon JM, Esserman L, Fastner G, Kuehn T, Peintinger F, von Minckwitz G, White J, Yang W, Symmans WF. Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015;28(9):1185-201.
75. Keam B, Im SA, Lim Y, Han SW, Moon HG, Oh DY, Cho N, Lee SH, Han W, Moon WK, Kim DW, Kim TY, Park IA, Noh DY. Clinical usefulness of AJCC response criteria for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(7) 2242-9.
76. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12(5):320-7.



77. Fraser Symmans W, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniecka A, Hennessy B, Green M, Buzdar A U, Singletary S E, Hortobagyi G N, Puztai L. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-22.
78. Romero A, García-Sáenz JA, Fuentes-Ferrer M, López García-Asenjo JA, Furió V, Román JM, Moreno A, de la Hoya M, Díaz-Rubio E, Martín M, Caldés T. Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2013;24(3):655-61.
79. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1-26.
80. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinele lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Modern Pathol.* 2010;23:S26-S32.
81. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Modern Pathol.* 2010;24:157-167.
82. Leake R, Barnes D, Pinder S, Ellis I, Anderson L, Anderson T, et al. Immunohistochemical detection of steroid receptors in breast cancer: a working protocol. *J Clin Pathol.* 2000; 53:634-635.
83. Palacios J, Andreu X, Calasanz MJ, Concha A, Corominas JM, García-Caballero T, et al. Recomendación para la determinación de HER2 en cáncer de mama. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Revista Española de Patología.* 2009;42:3-16.
84. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2. 2016.
85. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013. DOI 10.1007/s00259-013-2544-2.
86. Gary H. Lyman, Sarah Temin, Stephen B. Edge, Lisa A. Newman, Roderick R. Turner, Donald L. Weaver. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* ASCO Special Article. 2014A S.
87. Board of Directors the American Society of Breast Surgeons. C O Performance and Practice Guidelines for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients. Approved November 25, 2014. [www.breastsurgeons.org](http://www.breastsurgeons.org)
88. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S & Cardoso F, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26 (Supplement 5):v8–v30.
89. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J and Panel members *Annals of Oncology.* Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Advance Access published May 4, 2015.
90. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 10;35(5):561-564.



91. Avril N, Adler LP. F-18 Fluorodesoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging for primary Breast Cancer and Loco-Regional Staging. *PET Clin.* 2006;1-13.
92. Avril N, Rose C, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000;18:34953502.
93. Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, et al. Predicting the prognosis of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer.* 1998;82:2227-34.
94. Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18F)2-Deoxy-2-fl uoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:273-8.
95. Gil-Rendo A, Zornoza G, García-Velloso MJ, Regueira FM, Beorlegui C, Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br J Surg.* 2006;93:707-12.
96. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, Spano G, Luini A, Intra M, Veronesi P, Berrettini A, Paganelli G. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol.* 2007;18:473-8.
97. Endo K, Oriuchi N, Higuchi T, Iida Y, Hanaoka H, Miyakubo M, Ishikita T, Koyama K. PET and PET/CT using 18F-FDG in the diagnosis and management of cancer patients. *Int J Clin Oncol.* 2006;11:286-96.
98. Schirrmester H. Detection of bone metastases in breast cancer by positron emission tomography. *Radiol Clin North Am.* 2007;45:669-76.
99. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol.* 1998;16:3375-9.
100. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:105-12.
101. Nakamura T, Kimura T, Umehara Y, Suzuki K, Okamoto K, Okumura T, Morizumi S, Kawabata T. Periodic measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 15-3 levels as postoperative surveillance after breast cancer surgery. *Surg Today.* 2005;35:19-21.
102. Schilling K, Narayanan MS, Kalinyak JE (2008) Multimodality effect of breast density, menopausal status and hormone use in high resolution positron emission mammography. Proceedings of the 94th Annual Meeting of the Radiological Society of North America (RSNA '08).
103. Mercer JR. Molecular imaging agents for clinical positron emission tomography in oncology other than fluorodeoxyglucose (FDG): applications, limitations and potential. *J Pharm Pharm Sci.* 2007;10:180-202.
104. Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, Austin-Seymour MM, Ellis GK, Gralow JR, Cortese AA, Hayes CE, Moe RE. Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. *Radiology.* 1999;210:807-14.
105. Acea B. Cirugía conservadora oncoplástica 2015. En Rubio IT, Peg V (ed). Manejo quirúrgico y anatomopatológico del cáncer de mama. Transworld editors.
106. Acea B. Los segmentos mamarios. Un modelo para la prevención de deformidades en la cirugía conservadora de la mama. *Cir Esp.* 2011;89:574-80.
107. Acea B. Cirugía oncoplástica de la mama. Técnicas oncoplásticas y reconstructivas. 3ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2013.

108. Asgeirsson KS, Rasheed T, McCulley SJ, et al. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery. *EUR J Surg Oncol*. 2005;31:817-23.
109. Song HM, Stybo TM, Carsol GW, et al. The use of oncoplastic reduction techniques to reconstruct partial mastectomy defects in women with ductal carcinoma *in situ*. *Breast J*. 2010;16:141-6.
110. Neaman KC, Armstrong SD, Mendoza SJ, et al. Vertical reduction mammoplasty utilizing the superomedial pedicle: is it really for everyone? *Aesthet Surg J*. 2012;32:718-25.
111. Clough K, Lewis J, Couturaud B, et al. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann surg*. 2003;237:26-34.
112. Patani N, Carpenter R. Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal / multicentric breast cancer. *Breast J*. 2014;20:53-60.
113. Bogusevicius A, Cepulienė D, Sepetauskiene E. The integrated evaluation of the results oncoplastic surgery for locally advanced breast cancer. *Breast J*. 2014; 20:53-60.
114. Regaño S, Hernanz F, Ortega E, et al., Oncoplastic techniques extend breast –conserving surgery to patients with neoadjuvant chemotherapy response unfit for conventional techniques. *World J Surg*. 2009;33:2082-6.
115. Lugo L, Prada M, Kohanzadeh et al. Surgical outcomes of gigantomastia breast reduction superomedial pedicle technique: a 12-year retrospective study. *Ann Plast Surg*. 2013;70:33-7.
116. Acea B. Cirugía oncoplástica conservadora. Indicações y límites en su aplicación clínica En: Técnicas oncoplásticas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, Capítulo 5, 49-56.
117. Boneti C, Yuen J, Santiago C et al. Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. *J Am Coll Surg*. 2011;212:689-93; discussion 693-5.
118. Eisenberg RE, Chan JS, Swistel AJ, et al. Pathological evaluation of nipple-sparing mastectomies with emphasis on occult nipple involvement: the Weill-Cornell experience with 325 cases. *Breast J*. 2014;20:15-21.
119. Esgueva AJ. Mastectomía conservadora del complejo areola-pezones. En Rubio IT, Peg V (ed). Manejo quirúrgico y anatomopatológico del cáncer de mama. 2015. Transworld editors.
120. Feron JG, Leduey A, Mallon P, et al. Mastectomie avec conservation de la plaque areolo - mamelonnaire et cancer du sein. Mise au point. *Ann Chir Plast Esthet*. 2014;59:333-43.
121. Burdge EC, Yuen J, Hardee M, et al. Nipple skin-sparing mastectomy is feasible for advanced disease. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3294-302.
122. Coopey SB, Tang R, Lei L et al. Increasing eligibility for nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3218-22.
123. Balmaña J, Diez O, Rubio IT, et al. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6: vi 31-4.
124. Yao K1, Liederbach E, Tang R, Lei L, et al. Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):370-6.
125. Love SM, Barsky SH. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. *Cancer*. 2004;101:1947-57.
126. Van Verschuer VM, Van Deurzen CH, Westenend PJ, et al. Prophylactic nipple-sparing mastectomy leaves more terminal duct lobular units *in situ* as compared with skin-sparing mastectomy. *Am J Surg Pathol*. 2014;38:706-12.

- 127.** Eroglu, Aydan et al. "National Practice in Antibiotic Prophylaxis in Breast Cancer Surgery". *J Clin Med Res*. 2014;6(1):30–35. Published online 2013 Dec 13. Doi: <http://dx.doi.org/10.4021/jocmr1642w>
- 128.** Jones DJ, Bunn F, Bell-Syer SV. "Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery". *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD005360.
- 129.** The American Society of Breast Surgeons. Consensus Guideline on Preoperative Antibiotics and Surgical Site Infection in Breast Surgery. June 22, 2017.
- 130.** Xuec DQ, Qianc C, Yangc L, Wang XF. "Risk factors for surgical site infections after breast surgery: A systematic review and meta-analysis" *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(5):375-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2012.02.179>
- 131.** Crawford CB, Clay JA, Seydel AS, Wernberg JA. "Surgical Site Infections in Breast Surgery: The Use of Preoperative Antibiotics for Elective, Nonreconstructive Procedures," *International Journal of Breast Cancer*, vol. 2016, Article ID 1645192, 7 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1645192>
- 132.** Vilar-Compte D, García-Pasque MJ. "Antibióticos profilácticos en cirugía oncológica". *Rev Invest Clin*. 2011;63 (6):630-640.
- 133.** Petersen L, Carlson K, Kopkash K, Witt T, Madrigano A. Preoperative antibiotics do not reduce postoperative infections following needle-localized lumpectomy. *Breast J*. 2017;23:49–51. Doi: 10.1111/tbj.12679
- 134.** Acea B. Cáncer de mama y cirugía mayor ambulatoria. Quién, cómo, dónde y por qué. *Cir Esp*. 2004;75:64-8.
- 135.** Cantero A, Mederos ON, Romero CA, Barrera JC. Cirugía ambulatoria y de corta hospitalización en el cáncer de mama. *Rev Cubana Cir*. 2007;46(2).
- 136.** Marla S, Stallard S. Systematic review of day surgery for breast cancer. *Int J Surg*. 2009;7:318-23.
- 137.** Ng YY, Chan PM, Chen JJ, Seah MD, Teo C, Tan EY. Adopting ambulatory breast cancer surgery as the standard of care in an Asian population. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014:672743. Doi: 10.1155/2014/672743
- 138.** B. Acea, S. López, C. Cereijo. Evaluación de un programa de cirugía ambulatoria y de corta estancia en pacientes con cáncer de mama. *Cir Esp*. 2003;74:283-288.
- 139.** Case C, Johantgen M, Steiner C. Outpatientmastectomy: clinical, payer, and geographic influences *Health Serv Res*. 2001;36:869-884.
- 140.** Ying Ru Ng Y, MunYew Chan P, JiaChuanChen J, et al. Adopting Ambulatory Breast Cancer Surgery as the Standard of Care in an Asian Population. *International Journal of Breast Cancer*. 2014;Vol.2014:8 pages <https://doi.org/10.1155/2014/672743>
- 141.** Sierra A, Piñero A, Illana J. Cirugía mayor ambulatoria en patología mamaria. *Cirugía de la mama Guía clínica de la Asociación Española de Cirujanos*. 2006:87-94.
- 142.** McManus S, Topp D, Hopkins C. Advantages of outpatient breast surgery. *Am Surg*. 1994;60:967-70.
- 143.** Kambouris A. Physical, psychological and economic advantages of accelerated discharge after surgical treatment for breast cancer. *AmSurg*. 1996;62:123-7.
- 144.** Magdalena-Díaz M.L, Caragol-Urgellés L, Solé-Magdalena A et al. Desarrollo e implantación de un protocolo perioperatorio de enfermería en cirugía plástica mamaria ambulatoria. *Cir. plást. iberolatinoam*. 2014;40(1):21-8.
- 145.** Coveney E, Weltz CR, Greengrass R, Iglehart JD, Leight GS, Steele SM, et al. Use of paravertebral block anesthesia in the surgical management of breast cancer: experience in 156 cases. *Ann Surg*. 1998;227:496-501.

146. Lee BM, Cata JP. Impact of anesthesia on cáncer recurrence. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2015;62(10):570-75.
147. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K. Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro. *Anaesthesia.* 1997;52:341-344.
148. Xu YB, Du QH, Zhang MY, Yun P, He CY. Propofol suppresses proliferation, invasion and angiogenesis by down-regulating ERK-VEGF/MMP-9 signaling in Eca-109 esophageal squamous cell carcinoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:2486-2494.
149. Markovic SN, Murasko DM. Anesthesia inhibits interferon-induced natural killer cell cytotoxicity via induction of CD8+ suppressor cells. *Cell Immunol.* 1993;151:474-480.
150. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg.* 2003;97:1331-1339.
151. Benzonana LL, Perry NJ, Watts HN, Yang B, Perry IA, Coombes C. Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro. *Anesthesiology.* 2013;119:593-605.
152. Buggy DJ, Borgeat A, Cata J, Doherty DG, Doornebal CW, Forget P et al. Consensus statement from the BJA Workshop on Cancer and Anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015;114(1):2-3. Advance Access publication 7 August 2014
153. Sasamura T, Nakamura S, Lida Y, Fujii H, Murata H, Saiki I. Morphine analgesia suppresses tumor growth and metastasis in a mouse model of cancer pain produced by orthotopic tumor inoculation. *Eur J Pharmacol.* 2002;441;185-191.
154. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg.* 2009;109;1464-1469.
155. Lirk P, Hollman MV, Fleisher M, Webber NC, Fleg H. Lidocaine and ropivacaine but not bupivacaine demethylatedesxyribonucleic acid in breast cancer cell in vitro. *Br. J. Anaesthesia.* 2014;113(sup.1);132-138.
156. Abdallah FJ, Morgan PJ, Cil T, McNaught A, Escallon JM, Semple JL, et al. Ultrasound-guided multilevel paravertebral blocks and total intravenous anesthesia improve the quality of recovery after ambulatory breast tumor resection. *Anesthesiology.* 2014;120:703-13.
157. Schnabel A, Reichl SU, Kranke P, Pogatzki-Zahn E, Zahn PK. Efficacy and safety of paravertebral blocks in breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2010;105(6):842-52.
158. Klein SM, Bergh A, Steele SM, Georgiade GS, Greengrass RA. Thoracic paravertebral block for breast surgery. *Anesth Analg.* 2000;90:1402-5.
159. Ibarra Martí ML, Carralero MS, Cuenca U, Gutiérrez V, Cuartero del Pozo A, López Rincón R, Fajardo MJ. Comparación entre anestesia general con o sin bloqueo paravertebral preincisional con dosis única y dolor crónico postquirúrgico, en cirugía radical de cáncer de mama. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011;58:290-284.
160. Exadaktylo AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can Anesthetic Technique for Primary Breast Cancer Surgery Affect Recurrence or Metastasis? *Anesthesiology.* 2006;105(4):660-4.

- 161.** Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg* 2006;103(3):703–8.
- 162.** Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *Br J Anaesth* 2014;113(S1):i56–i62.
- 163.** Wigmore TJ, Mohamed K, Jhangi S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis. 2016;124:69-79. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000936
- 164.** Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Alcalay Y, Bessler H. Relationship between fentanyl dosage and immune function in the postoperative period. *J Opioid Manag.* 2008;4:27-33.
- 165.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378:1707–16.
- 166.** Haviland JS, Owen JR, Dewar JA et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086–1094.
- 167.** Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513–520.
- 168.** Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast conserving surgery for early breast cancer: 20 year followup of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47-56.
- 169.** Correa C, Harris EE, Leonardi MC, and col. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement Practical Radiation Oncology. 2017;7:73-79.
- 170.** Polgár and col. GEC-ESTRO Recommendations: Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radiotherapy and Oncology.* 2010;94:264–273.
- 171.** The American Society of Breast Surgeons. Consensus Statement for Accelerated Partial Breast Irradiation. 2011. Disponible en: [https://www.breastsurgeons.org/new\\_layout/about/statements/PDF\\_Statements/APBI.pdf](https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/APBI.pdf)
- 172.** Rovirosa A, Villafranca E, Samper P. Braquiterapia de mama. Braquiterapia 3D guiada por imagen. ISBN 978-84-7877-844-7. EdikaMed, S.L. Barcelona, 2017.
- 173.** Ragaz y col. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year Results of the British Columbia Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:116-126.
- 174.** Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-316.
- 175.** Overgaard M y col. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiotherapy and Oncology.* 2007;82:247–253.
- 176.** Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569–75.

- 177.** Donker M, Geertjan van Tienhoven, Straver ME y col. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1303–10.
- 178.** OPTimizing Irradiation Through Molecular Assessment of Lymph Node (OPTIMAL) Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterapia. *ClinicalTrials.* Gov number NCT02335957.
- 179.** Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):317–327.
- 180.** Thorsen LBJ, Offersen BV, Dano H et al. DBCG-IMN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;34(4):314–320.
- 181.** Hennequin C, Barillot I, Azria D y col. Radiotherapy of breast cancer *Cancer / Radiothérapie.* 2016;20(S):S139–S146. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.025>
- 182.** Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015;26(S5):v8–v30.
- 183.** Cardoso F, van't Veer LJ, Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:717–29.
- 184.** Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnani M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017;28:1700–12.
- 185.** Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Saenz JA, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21:18-30.
- 186.** National Institute for Clinical Excellence. Guidance on cancer services. Improving outcomes in breast cancer. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/csg1/resources/improving-outcomes-in-breast-cancer-update-pdf-773371117>
- 187.** Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;4;379:432-44.
- 188.** Tolane SM, Barry WT, Guo H, Dillon D, Dang CH-T, Yardley DA, et al. Seven-year follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;15\_suppl(15):511.
- 189.** Brufman G, Colajori E, Ghilezan N, Lassus M, Martoni A, Pervodchikova N, et al. Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m<sup>2</sup> versus 50 mg/m<sup>2</sup>) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. The Epirubicin High Dose (HEPI 010) Study Group. *Ann Oncol.* 1997;8:155-62.
- 190.** Brenner T, Duggal S, Natale J, Wirth SM. Treatment protocols for breast cancer. May 2018. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-protocols-for-breast-cancer?search=treatment%20protocols%20for%20breast%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-protocols-for-breast-cancer?search=treatment%20protocols%20for%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- 191.** London & South East Medicines Information Service. APC/DTC briefing. Evidence to support the use of FEC-T as an alternative to TAC for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. LCNDG; June 2007.



- 192.** Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:122–37.
- 193.** Prudence AF, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2015;372:436–446.
- 194.** Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1689–701.
- 195.** Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Pinotti G, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Negative early breast cancer: TEXT and SOFT. *Trials J Clin Oncol.* 2016;34(19):2221–31.
- 196.** Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V et al. For the Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2012. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1)
- 197.** Gray R, Rea D, Handley D, Bowden S, Perry P. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stop- ping at 5 years in 6.953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31s:a:5.
- 198.** Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, Nasi ML, Bonetti M, Gelber RD. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(24):1833–46.
- 199.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687–1717.
- 200.** Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2008;26:1948–55.
- 201.** Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst.* 2018;110:40–8.
- 202.** Kaufmann M, Von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1508–16. DOI 10.1245/s10434-011-2108-2.
- 203.** Connolly R, Vered S. A multidisciplinary approach to neoadjuvant therapy for primary operable breast cancer. *Cancer Network.* 2010;24:issue 2.
- 204.** Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164–72.
- 205.** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRY- PHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24:2278–84.

- 206.** Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2018;29:1497–508.
- 207.** Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376:2147–59.
- 208.** Piroth MD, Pinkawa M, Gagel B, Stanzel S, Asadpour B, Eble MJ. Sequencing chemotherapy and radiotherapy in locoregional advanced breast cancer patients after mastectomy – a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2008;8:114.
- 209.** Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ et al. Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9707):2055-63.
- 210.** Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1940-9.
- 211.** Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, Hantel A, Henry NL, Muss HB, Smith TJ, Vogel VG, Wolff AC, Somerfield MR, Davidson NE. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):961-5.
- 212.** Sociedad Española de Senología y Patología mamaria. Manual de Práctica Clínica en Senología 2015. 3ª edición. ISBN: 978-84-608-1664-5
- 213.** Valli M, Cekani E, Cima S, Richetti A. Special Issue on Radiation Therapy for Breast Cancer -Radiation Side Effects. *Sci J Nucl Med Radiat Ther.* 2017;1(1):016-031.
- 214.** Donker Mila and col. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1303–10.
- 215.** Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, Shenouda MN, O'Toole JA, MacDonal SM, Specht MC, Taghian AG. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2014;88(3):565-571.
- 216.** Linfedema: Prevención y calidad de vida. Página 33. FECMA. Pfizer.
- 217.** Guía de la Práctica Clínica. Orientación diagnóstica y terapéutica del linfedema. Capítulo Español de Flebología y linfología. 2014. Ed. Médicos. Pág. 39-40.
- 218.** Moskoviz AH, Anderson BO, Yeung RS, Byrd DR, Lawton TJ. Axillary web syndrome after axillary dissection. *Am J Surg.* 2001;181(5):434-9.
- 219.** Nevola Teixeira LF, Veronesi P, Lohsiriwat V, Luini A, Schorr MC, Garusi C, Simoncini MC, Sarian LO, Gandini S, Sandrin F, Rietjens M. Axillary web syndrome self-assessment questionnaire: Initial development and validation. *Breast.* 2014;23(6):836-43.
- 220.** Bergmann A, Mendes VV, de Almeida Dias R, do Amaral E Silva B, da Costa Leite Ferreira MG, Fabro EA. Incidence and risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):987-92.



- 221.** Leduc O, Sichere M, Moreau A, Rigolet J, Tinlot A, Darc S, Wilputte F, Strapart J, Parijs T, Clément A, Snoeck T, Pastouret F, Leduc A. Axillary web syndrome: nature and localization. *Lymphology*. 2009;42(4):176-81.
- 222.** María A. Síndrome de la Red Axilar (axillary web syndrome). Comunicación oral. 53 Congreso de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física. SERMEF 2015.
- 223.** Tomé Boisán N. Análisis 3D de la movilidad de hombro en mujeres operadas de cáncer de mama y la afectación sobre su calidad de vida. León. Dic 2015. Tesis doctoral.
- 224.** Puentes Gutiérrez, AB. Aplicabilidad del cuestionario DASH en mujeres con linfedema secundario a cáncer de mama. Toledo. Dic 2015. Tesis doctoral.
- 225.** Smile TD, Tendulkar R, Schwarz G et al. A Review of Treatment for Breast Cancer-Related Lymphedema: Paradigms for Clinical Practice. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(2):178-190. doi: 10.1097/COC.0000000000000355.
- 226.** Ammitzball G, Lanng C, Kroman N et al. Progressive strength training to prevent Lymphoedema in the first year after breast Cancer - the LYCA feasibility study. *Acta Oncol*. 2017;13:1-7.
- 227.** Puigdellivol-Serafi C (CEFyL), Alonso-Álvarez B (SERMEF). Guía de la Práctica Clínica: Orientación diagnóstica y terapéutica del linfedema. 2014. Ed. Médicos. Pág. 9-11. ISBN: 978-84-697-4329-4. DL: M-15805-2014.
- 228.** Hayes SC, Janda M, Cornish B. Lymphoedema following breast cancer: incidence, risk factors and effect on upper body function. *J Clin Oncol*. 2008;26:3536-42.
- 229.** Norman S, Localio A, Potashnik S et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment, and symptoms. *J Clin Oncol*. 2009;27:390-7.
- 230.** Puigdellivol-Serafi C (CEFyL), Alonso-Álvarez B (SERMEF). Guía de la Práctica Clínica: Orientación diagnóstica y terapéutica del linfedema. 2014. Ed. Médicos. Pág. 12. ISBN: 978-84-697-4329-4. DL: M-15805-2014.
- 231.** Olzszewski WL. Infection. In: *Lymphedema: a concise compendium of theory and practice*. London: Springer-Verlag London Limited; 2011. P. 207-216.
- 232.** Puigdellivol-Serafi C (CEFyL), Alonso-Álvarez B (SERMEF). Guía de la Práctica Clínica: Orientación diagnóstica y terapéutica del linfedema. 2014. Ed. Médicos. Pág 15-16; 28-45; 73. ISBN: 978-84-697-4329-4. DL: M-15805-2014.
- 233.** Wittlinger H. En: *Drenaje Manual según el método del Dr. Vodder*. Germany. Ed. Médica Panamericana. 2012. P. 33-35. ISBN-10: 8498352649
- 234.** Shaitelman SF, Chiang YJ, Griffin KD, DeSnyder SM, Smith BD, Schaverien MV, Wodward WA, Cormier JN. Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related lymphedema: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;162(2):201-215.
- 235.** Belmonte R, Forner I, Santos JF. Rehabilitación del linfedema. En *Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física*. Madrid: Ed Médica Panamericana, 2006. P. 795-6. ISBN: 84-9835-114-6;
- 236.** Waltho D, Rockwell G. Post-breast surgery pain syndrome: establishing a consensus for the definition of post-mastectomy pain syndrome to provide a standardized clinical and research approach - a review of the literature and discussion. *Can J Surg*. 2016;59(5):342-50.
- 237.** Macdonald L, Bruce J et al. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *British Journal of Cancer*. 2005;92:225-230.

- 238.** Proenza Alonso. Estudio del cáncer de mama. Propuesta de valoración de la incapacidad Laboral derivada de las secuelas del Tratamiento quirúrgico. Curso Experto Universitario en Valoración Médica de Incapacidades (2014/15). Universidad Internacional de Andalucía.
- 239.** Valoración de la aptitud laboral en trabajadoras sanitarias con cáncer de mama. *Med Segur Trab.* 2011;57(224).
- 240.** Keller M, Sommerfeldt S, Fischer C, Knight L, RiesbeckM, LöweB, et al. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach. *Annals of Oncology.* 2004;15:1243–1249.
- 241.** Merckaert I, Libert Y, Delvaux N, Marchal S, Boniver J, Etienne AM, et al. Factors that influence physicians' detection of distress in patients with cancer: can a communication skills training program improve physicians' detection?. *Cancer.* 2005;104:411-21.
- 242.** Gil F, Sirgo A. El modelo de interconsulta en Psico-Oncología: Evaluación e intervención. Manual de Psico-Oncología. 1th ed. Madrid: Nova Sidonia; 2000.
- 243.** Holland JC. Preliminary guidelines for the management of distress. *Oncology; NCCN Proceedings.* 1997; 11:109–114.
- 244.** Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Curr Oncol Rep* 2016;18(1):1. doi: 10.1007/s11912-015-0487-4.
- 245.** Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Annals of Oncology.* 2013;24(6):1434-1443.
- 246.** Patten DK, Sharifi LK, Maisam Fazel. New Approaches in the Management of Male Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer.* 2013;13(5):309-314.
- 247.** Ferzoco RM, Ruddy KJ. Optimal delivery of male breast cancer follow-up care: improving outcomes. *Breast Cancer: Targets and Therapy.* 2015;7:371-379.
- 248.** Macedo FI et al. Optimal Surgical Management of Occult Breast Carcinoma: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1838-1844
- 249.** Colfry AJ. Miscellaneous Syndromes and Their Management: Occult Breast Cancer, Breast Cancer in Pregnancy, Male Breast Cancer, Surgery in Stage IV Disease. *Surgical Clinical of North America* 2013; 93(2):519-531. DOI: 10.1016/j.suc.2012.12.003
- 250.** Rueth NM et al. Breast conservation in the setting of contemporary Multimodality Treatment Provides Excellent Outcomes for Patients with occult Primary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):90-95.
- 251.** National Institutes of Health State of the Science Conference Statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma *In Situ* (DCIS). <http://consensus.nih.gov/2009/dcis.htm> (Accessed on April 05, 2012).
- 252.** Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma *in situ*. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;2010(41):139–141.
- 253.** Elmore JG. UpToDate 2016: Screening for breast cancer: Strategies and recommendations. May 2018. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=screening%20for%20breast%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=screening%20for%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- 254.** Roses RE, Arun BK, Lari SA et al. Ductal carcinoma-in-situ of the breast with subsequent distant metastasis and death. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(10):2873-8.

255. Claus EB, Stowe M, Carter D. Breast carcinoma *in situ*: risk factors and screening patterns. J Natl Cancer Inst. 2001;93(23):1811-7.
256. Claus EB, Petruzella S, Matloff E, Carter D. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma *in situ*. JAMA 2005;293(8):964-9.
257. Hwang ES, McLennan JL, Moore DH et al. Ductal carcinoma *in situ* in BRCA mutation carriers. J Clin Oncol. 2007;25(6):642-7.
258. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. JAMA 1999; 281(22):2091-7.
259. Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL, et al. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma *in situ* of the breast. Ann Surg Oncol. 2007;15(1):235-243.
260. Rakovitch E, Pignol JP, Hanna W, et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma *in situ*: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. J Clin Oncol. 2007;25(35):5591-6.
261. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst. 2010;102(3):170-8.
262. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S et al. Ductal carcinoma *in situ* at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. Radiology. 2011;260(1):119-28.
263. Hwang ES. The impact of surgery on ductal carcinoma *in situ* outcomes: the use of mastectomy. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):197-199.
264. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St Gallen/Vienna 2015: A brief summary of the consensus discussion. Breast Care. 2015;10(2):124-30.
265. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma *In Situ*. Ann Surg Oncol 2016;23:3801. DOI 10.1245/s10434-016-5449-z
266. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma *in situ*. J Clin Oncol 2009;27:1615.
267. Freyvogel M, Padia S, Larson K, Dietz J, Grobmyer S, O'Rourke C, Valente S. Screening Mammography Following Autologous Breast Reconstruction: An Unnecessary Effort. Ann Surg Oncol. 2014;21(10):3256-3260.
268. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma *in situ*. JAMA Oncol. 2015;1(7):888-96.
269. Cronin PA, Olcese C, Patil S, et al. Impact of age on risk of recurrence of ductal carcinoma *in situ*: outcomes of 2996 women treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years. Ann Surg Oncol 2016;23(9):2816-24.
270. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol. 2005;23(24):5534-41.
271. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL et al. Lobular carcinoma *in situ* increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. Cancer. 2001;91(10):1862-9.

- 272.** Bradley SJ, Weaver DW, Bouwman DL. Alternatives in the surgical management of *in situ* breast cancer. A meta-analysis of outcome. *Am Surg* 1990;56(7):428-32.
- 273.** Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4(5):511-22.
- 274.** Michael S, Laura C. Atypia and lobular carcinoma *in situ*: High-risk lesions of the breast. May 2018. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/atypia-and-lobular-carcinoma-in-situ-high-risk-lesions-of-the-breast?search=atypia%20and%20lobular%20carcinoma%20in%20situ&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/atypia-and-lobular-carcinoma-in-situ-high-risk-lesions-of-the-breast?search=atypia%20and%20lobular%20carcinoma%20in%20situ&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- 275.** Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer*. 2006;107(7):1448-58.
- 276.** Sandoval León AC, Drews Elger K, Gómez Fernández CR, Yepes MM, Lippman ME. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(1):1-12.
- 277.** Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog*. [Internet]. 2011 Dec [cited 2016 Dec 20];10(1):31. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/1477-3163.90676>
- 278.** Adams SJ, Kanthan R. Paget's disease of the male breast in the 21st century: A systematic review. *Breast*. 2016;29:14-23
- 279.** Onoe S, Kinoshita T, Tamura N, et al. Feasibility of breast conserving surgery for Paget's disease. *Breast*. 2011;20(6):515-8.
- 280.** Rodríguez Garnica MD et al. La enfermedad de Paget de la mama en nuestra área: revisión 1998-2012. *Clin Invest Gin Obst*. 2014;41(3):107-111. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2013.03.006>
- 281.** Li YJ, Huang XE, Zhou XD. Local Breast Cancer Recurrence after Mastectomy and Breast-Conserving Surgery for Paget's Disease: A Meta-Analysis. *Breast Care*. 2014;9(6):431-434.
- 282.** Ara C, Giménez MJ, Cusidó M, Fabregas R. Consenso Cáncer de Mama y Fertilidad. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28(4):172-180.
- 283.** Lastra-Aras E, Robles-Díaz L, Guillén-Ponce C, Alba E, Cruz JJ. SEOM recommendations on the structure and operation of hereditary cancer genetic counseling units (HCGCUs). *Clin Transl Oncol*. 2013;15:20-5.
- 284.** Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, Tilanus-Linthorst MM, Meijers-Heijboer EJ, Crepin CM et al. Rotterdam Committee for Medical and Genetic Counseling. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):924-30.







