

Cáncer de

MAMA

Guía clínica de
diagnóstico y tratamiento del

Cáncer de
MAMA

Oncosur^{***}

**Guía clínica
de diagnóstico
y tratamiento
del cáncer
de mama**

© 2009 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edición y diseño:

YOU & US, S.A. 2009
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta
Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com
Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: 978-84-692-6648-9

DL:

PARTICIPANTES

Coordinadores:

Dr. Carlos Jara Sánchez

Hospital Fundación Alcorcón. Madrid

Autores:

Dra. Eva Ciruelos

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Dr. Juan Antonio Guerra

Hospital de Fuenlabrada. Madrid

Dr. Luis Manso

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Dr. Fernando Moreno

Hospital de Fuenlabrada. Madrid

Dra. Rosario Noguero

Hospital Infanta Cristina (Parla). Madrid

Dra. Clara Olier Gárate

Hospital Fundación Alcorcón. Madrid

Dra. Rosa Prados

Hospital de Fuenlabrada. Madrid

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	1
2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA	3
2.1. Valoración clínica	3
2.2. Valoración radiológica	3
2.3. Valoración patológica	6
2.3.1. Estudio citológico	7
2.3.2. Estudio histológico	7
2.4. Estudio de extensión	9
2.4.1. Definición de estadios	10
3. CARCINOMA <i>IN SITU</i> (ESTADIO 0)	11
3.1. Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	11
3.2. Carcinoma ductal <i>in situ</i>	12
3.3. Carcinoma infiltrante	15
3.3.1. Tratamiento quirúrgico	15
3.3.2. Tratamiento con radioterapia	22
4. TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA	27
4.1. Introducción: selección de pacientes	27
4.2. Tratamiento hormonal adyuvante	48
4.2.1. Tratamiento hormonal adyuvante: conclusiones	31
4.3. Tratamiento adyuvante con quimioterapia sistémica	32
4.3.1. Consideraciones generales	32
4.3.2. Quimioterapia en cáncer de mama sin afectación axilar	33
4.3.3. Quimioterapia en cáncer de mama con afectación axilar	34
4.4. Enfermedad HER2 positiva	36
4.4.1. Criterios de selección de terapia	37

5. TRATAMIENTO PRIMARIO: ESTADIOS	
LOCALMENTE AVANZADOS	41
5.1. Introducción	41
5.2. Valoración de la respuesta	42
5.3. Esquemas actuales de tratamiento	43
5.4. Esquemas en enfermedad HER2 positiva	45
5.5. Algoritmo de tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama.....	48
6. ESTADIOS AVANZADOS-RECURRENTES	49
6.1. Definiciones de situaciones clínicas	49
6.2. Criterios para la selección del tratamiento sistémico	51
6.3. Tratamiento hormonal	51
6.3.1. Tratamiento hormonal en mujeres premenopáusicas...	52
6.3.2. Tratamiento hormonal en mujeres postmenopáusicas	52
6.3.3. Tratamiento con quimioterapia	53
6.3.4. Tratamiento antiangiogénico	58
6.4. Tratamiento de enfermedad avanzada HER2 positiva	59
6.4.1. Manejo de cardiotoxicidad por trastuzumab	60
6.4.2. Tratamientos complementarios o de soporte	63
7. SEGUIMIENTO	65
8. APÉNDICE	67
9. BIBLIOGRAFÍA	71

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en España, representando el 34% de los casos nuevos de cáncer en España (1). En la Unión Europea se producen 135.000 casos anuales, de los cuales 12.000 corresponden a España, con una incidencia de entre 34-50 casos/100.000 mujeres/año (2). En España se producen 15.979 casos nuevos al año. En el área sur de Madrid supone unas 500-600 pacientes nuevas al año. Se han contabilizado 5.703 muertes por cáncer de mama en mujeres españolas en 2005 (3).

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

2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

2.1. VALORACIÓN CLÍNICA

Tanto en pacientes con síntomas o signos sugerentes de cáncer de mama como ante el hallazgo de lesiones sospechosas en mamografía de screening se debe realizar una valoración clínica que incluya (4):

- Antecedentes personales y enfermedades concomitantes.
- Factores de riesgo de cáncer de mama (personales y familiares) que permitan discriminar a aquellas pacientes subsidiarias de valoración en una unidad de consejo genético (tabla 1).
- Exploración física en la que debe constar el tamaño y localización del tumor; tiempo de evolución, presencia o no de afectación de la piel o pared torácica, multicentricidad, adenopatías palpables axilares y supraclaviculares, dolor; secreción por el pezón.

2.2. VALORACIÓN RADIOLÓGICA

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

Tabla 1
Categorías de la evaluación BIRADS

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

MAMOGRAFÍA

La mamografía es el eje principal del diagnóstico de las lesiones mamarias, tanto en el *screening* como ante la sospecha clínica de neoplasia (5).

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

Mujeres asintomáticas (mamografía de control, chequeo o screening)

- Mujeres desde los 40 a los 70 años de edad.
- Mujeres desde los 35 años de edad, con antecedentes familiares directos (madre, padre, hijos, hermana) de cáncer de mama de riesgo.
- Mujeres que van a someterse a mamoplastia de reducción o aumento, sea cual fuere su edad.
- Mujeres que van a someterse a un transplante de órgano, sea cual fuere su edad.
- Mujeres que van a someterse a un tratamiento hormonal de infertilidad, cualquiera que fuere su edad.
- Mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, cualquiera que fuere su edad.
- Mujeres con antecedentes personales de riesgo, diferentes al antecedente personal de cáncer de mama (determinadas lesiones mamarias benignas y neoplasias ginecológicas pélvicas, por ejemplo).

Mujeres sintomáticas (mamografía diagnóstica)

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

El informe mamográfico debe ser conciso y sistematizado, deberá utilizar el léxico estandarizado e incluir los siguientes aspectos (6):

- a) Composición de la mama.
- b) Hallazgos: masa, calcificaciones, distorsión arquitectural, etc.
- c) Impresión diagnóstica.
- d) Recomendaciones.

La utilización del sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) permite estandarizar la terminología de los informes mamográficos, permitiendo así, la toma de decisiones (tabla 1) (7).

Ultrasonografía

La ecografía mamaria está indicada en (8):

- a) Evaluación de hallazgos patológicos en la exploración física en mujeres menores de 30 años, embarazadas y durante la lactancia como primer examen.
- b) Evaluación de hallazgos patológicos en la exploración física en presencia de mamografía normal o no concluyente.
- c) Evaluación de lesiones sospechosas por mamografía en ausencia de hallazgos en la exploración física.
- d) Control de lesiones visualizadas sólo con ecografía.

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

Resonancia magnética

El realce tras la administración de gadolinio permite detectar áreas de aumento de vascularización en la mama, confiriendo a la resonancia magnética una sensibilidad cercana al 100%. Sin embargo, su baja especificidad (63%) y el alto porcentaje de falsos negativos (5-15%), hace que su principal indicación se encuentre en la planificación del tratamiento en pacientes con diagnóstico histológico de cáncer (9, 11).

La resonancia magnética está indicada en (10):

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

2.3. VALORACIÓN PATOLÓGICA

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

Las lesiones palpables pueden ser estudiadas mediante PAAF o BAG, evitando en la medida de lo posible la exéresis del nódulo para no imposibilitar la práctica del ganglio centinela, si el tumor es de baja probabilidad de afectación ganglionar o para permitir valorar la respuesta del tumor a un tratamiento neoadyuvante. En el caso de lesiones no palpables, el diagnóstico se puede conseguir mediante PAAF o BAG bajo control radiológico (ecográfico o mediante estereotaxia) (11) mediante biopsia asistida por vacío (mamotomo) (12), siendo precisa en ocasiones la biopsia quirúrgica guiada por arpón.

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

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

2.3.1. Estudio citológico

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

Entre las limitaciones de la PAAF se cuenta la incapacidad para distinguir entre carcinomas *in situ* y lesiones invasivas, su escasa utilidad en casos de microcalcificaciones (50% de material insuficiente) y distorsiones arquitecturales, y su gran dependencia de la experiencia del operador. En la literatura se citan cifras de falsos positivos en torno al 0,5% (0-4%) y 10% (1-20%) para los falsos negativos. Además, habitualmente no obtiene suficiente material para estudiar factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento (receptores hormonales, c-erb-B2) (13). Por todo ello hoy en día se considera que la microbiopsia con aguja gruesa es el método de referencia para el diagnóstico anatomopatológico preoperatorio.

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

- C1 Muestra inadecuada.
- C2 Benigno.
- C3 Atipias probablemente benignas.
- C4 Sospecha de malignidad.
- C5 Malignidad.

2.3.2. Estudio histológico

El estudio histológico puede realizarse mediante biopsia con aguja gruesa (BAG), tanto en las lesiones palpables guiándose por la exploración, como en lesiones no palpables guiándose por ecografía o radiología, o bien mediante biopsia quirúrgica, ya sea con o sin marcaje radiológico.

El estudio del material obtenido permite el diagnóstico histológico, distinguir entre carcinomas infiltrantes e *in situ* al valorar la infiltración del estroma, y el estudio mediante inmunohistoquímica de factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento (receptores de estrógeno y progesterona, c-erb-B2) lo que la convierte en el método diagnóstico de elección (14).

Se considera necesaria en la actualidad la determinación del estado de HER2 en muestra histológica de todas las pacientes con cáncer de mama. Para determinar la positividad o no del HER2 se puede utilizar tanto técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) como de FISH. Se considera negativo a HER2 el resultado IHQ de 0, y 1, mientras que se considera positiva la puntuación 3+ por IHQ o la amplificación del gen HER2 mediante FISH. Los casos con puntuación 2+ en IHQ deben considerarse dudosos y remitirse sistemáticamente a evaluación FISH (15, 16).

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

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

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

el obtenido mediante PAAF o BAG y cuando en el estudio citológico aparecen células atípicas.

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

El informe histológico se incluirá dentro de los siguientes grupos:

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

Además del diagnóstico histológico, el informe patológico deberá evaluar mediante inmunohistoquímica los receptores para estrógenos y progesterona, la sobreexpresión de *erb-B2* y el índice proliferativo *Ki-67*. En casos de sobreexpresión de *c-erb-B2* 2+ por inmunohistoquímica, se deberá realizar FISH.

2.4. ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El estudio de extensión básico comprende la realización de exploración física completa, hemograma, bioquímica con función hepática, marcadores tumorales (CEA y CA 15.3) y radiografía de tórax. Dado que el riesgo de encontrar enfermedad metastásica de entrada está en función

del tamaño tumoral y de la afectación ganglionar; en pacientes que por la historia y la exploración clinicomamográfica se hallan en estadios I y II, no está indicado realizar ninguna otra prueba de imagen, salvo que se detecten alteraciones de la bioquímica hepática, aumento del marcador CA 15.3 o dolor óseo. En estadios más avanzados ($\geq T3 N1$) se recomienda incluir en el estudio de extensión TAC toracoabdominal y gammagrafía ósea (17). En aquellas pacientes candidatas a tratamiento con quimioterapia se determinará la FEVI mediante ecocardiograma o ventriculografía.

2.4.1. Definición de estadios

Se utiliza la clasificación TNM de la UICC versión 2002 (ver Apéndice) (18).

3. CARCINOMA *IN SITU* (ESTADIO 0)

3.1. CARCINOMA LOBULILLAR *IN SITU*

Definición

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

Diagnóstico

No suele manifestarse clínicamente ni tampoco desde el punto de vista radiológico, ya que la mamografía no cursa con microcalcificaciones. El CLIS se caracteriza por su alta frecuencia de multicentricidad (42-86%) y bilateralidad (9-69%). Al diagnosticarse un CLIS, ambas mamas tienen el mismo riesgo (15%) de desarrollar carcinoma infiltrante en 20-30 años, lo que supone un riesgo total del 30% (19). De este modo, se comporta más como un marcador de riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo que como una lesión premaligna en sí misma.

Tratamiento

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

Se debe valorar la administración de tratamiento hormonal con tamoxifeno dada la disminución del 56% del riesgo de carcinoma infiltrante que presentaron las mujeres diagnosticadas de carcinoma lobulillar *in situ* aleatorizadas a recibir tratamiento con tamoxifeno dentro del estudio NSABP-I (20). En algunos casos (en general mujeres con cancerofobia

que no puedan asumir el riesgo de desarrollar un carcinoma infiltrante) se puede realizar una mastectomía simple profiláctica con reconstrucción inmediata.

Seguimiento

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

3.2. CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

Definición

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) consiste en la proliferación de células epiteliales malignas, limitadas a los conductos y lobulillos mamarios sin sobrepasar la membrana basal. A partir de la utilización de la mamografía como método de *screening*, el diagnóstico de CDIS se ha incrementado en los últimos años, representando de un 20 a un 30% de todos los cánceres de mama detectados por mamografía y el 15% de todos los cánceres de mama diagnosticados en Estados Unidos (21).

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

Diagnóstico

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

Radiológicamente, el 90% de las pacientes con CDIS detectado por mamografía presentan microcalcificaciones (21). El resto presenta hallaz-

gos mamográficos menos típicos como masas, nódulos y ductos prominentes.

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

Tratamiento

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

Existe **indicación de mastectomía:**

- En casos con áreas amplias de CDIS en los que no se puede conseguir un resultado oncológicamente aceptable sin comprometer gravemente la estética de la mama.
- En pacientes con contraindicación para la radioterapia (tabla II).

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

Tabla II
Contraindicaciones para la administración de radioterapia

Absolutas	Embarazo
	Enfermedades del colágeno (esclerodermia y lupus eritematoso sistémico)
Relativas	Incapacidad para el decúbito
	Historia de radioterapia previa (incluida radioterapia en manto por linfoma de Hodgkin)

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

Silverstein ha diseñado un índice pronóstico (USC/VNPI) basado en el tamaño de la lesión, la amplitud de los márgenes, la clasificación anatomopatológica y la edad de la paciente que sirve para decidir el tratamiento más adecuado del CDIS: escisión exclusivamente, escisión más radioterapia o mastectomía (tabla III): Así, para pacientes con valores del índice de 4, 5 y 6 puede considerarse tratamiento solamente con escisión quirúrgica; las pacientes con valores de 7, 8 y 9 deben recibir radioterapia después de la extirpación de la lesión y en aquellas con USC/VNPI de 10, 11 y 12 debería considerarse realizar una mastectomía. Ante unos márgenes quirúrgicos menores de 10 mm puede contemplarse el ampliar la tumorectomía siempre que los resultados estéticos lo permitan. Aunque no hay acuerdo sobre cuál es el margen óptimo en el manejo del carcinoma *in situ*, se considera que, como mínimo, no debe existir tumor en el mismo.

La incidencia de afectación axilar es menor del 1% (generalmente asociada a carcinoma microinvasor oculto) por lo que no se recomienda el vaciamiento ganglionar. Se puede valorar la realización de ganglio centinela en caso de realizarse mastectomía (ya que de este modo, en el caso de encontrarse tumor infiltrante no sería posible la realización

Tabla III
Índice pronóstico de van Nuys para carcinoma ductal *in situ*

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

de la localización del mismo) en tumores mayores de 5 cm y en aquellos con microinvasión sospechada o probada si se plantea cirugía conservadora.

La dosis de radioterapia recomendada tras cirugía conservadora es de 4.500-5.000 cGy en fracciones de 180-200 cGy, recomendándose la sobreimpresión en el lecho tumoral sobre todo si los márgenes son escasos (22), aunque el beneficio de la sobredosificación en el caso del carcinoma ductal *in situ* no está claramente establecido. No está aceptada la irradiación ganglionar ni la del lecho de mastectomía en el manejo del carcinoma *in situ*.

Se recomienda tratamiento con tamoxifeno durante 5 años en aquellas con tumores con receptores hormonales positivos, ya que su administración ha demostrado reducir tanto el riesgo de cáncer de mama contralateral como las recidivas en la mama ipsilateral en aquellas tratadas con cirugía conservadora (23).

Seguimiento

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

3.3. CARCINOMA INFILTRANTE

3.3.1. Tratamiento quirúrgico

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

Aunque durante décadas ha prevalecido el planteamiento Halstediano de control local y extirpación en bloque del proceso tumoral, a partir de los años 70, se comenzó a considerar el cáncer de mama como un proceso sistémico, reduciéndose la agresividad de la cirugía.

Tanto los estudios europeos como americanos han demostrado supervivencias libres de enfermedad y supervivencia global idénticos cuando se compara cirugía conservadora y radioterapia con cirugías radicales con mejores resultados estéticos. Esto ha llevado a considerar la cirugía conservadora de mama, cuando es posible, la terapia local de elección en el cáncer de mama.

CIRUGÍA CONSERVADORA

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

Las principales indicaciones de cirugía conservadora son los estadios I y II que no presenten las siguientes contraindicaciones (24-27):

- No debe existir sospecha clínica de crecimiento rápido ni síntomas inflamatorios.
- Multicentricidad clínica o radiológica (incluyendo focos de microcalcificaciones sospechosas en varios cuadrantes).
- Relación desfavorable entre el tamaño del tumor y el de la mama que no permita un buen resultado estético. En los casos en los que la mujer desea conservar la mama a pesar de un tamaño tumoral inicial que lo desaconseja, se puede valorar administrar quimioterapia primaria, permitiendo la conservación de la mama en aquellas que obtienen buena respuesta.
- Cáncer de mama en el embarazo (relativa). Depende del tiempo de gestación y del estadio.
- Cáncer de mama en el varón.
- Contraindicaciones para administrar radioterapia (tabla II).
- **Persistencia de márgenes afectos a pesar de un número razonable de ampliaciones.**
- **Radioterapia previa sobre la mama (por patología mamaria previa, pacientes diagnosticada de enfermedad de Hodgkin y tratadas con técnica de Mantle.**
- **Microcalcificaciones difusas en la mamografía y/o RM postquirúrgica en la que no se pueda descartar multicentricidad.**

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

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

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

Se recomienda el marcaje del lecho quirúrgico con clips vasculares para facilitar el tratamiento radioterápico posterior.

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

Se consideran *indicaciones para la ampliación quirúrgica*:

- **Absolutas:**
 - Márgenes de resección macroscópicamente invadidos por el tumor.
- **Relativas:**
 - Microcalcificaciones residuales en la mamografía postquirúrgica en el lugar de la tumorectomía.
 - Márgenes de extensión microscópicamente afectos.
 - Áreas extensas de CDIS en la pieza.
 - Márgenes indeterminados.
- **Dudosas:**
 - Afectación microscópica focal de un margen de resección.
 - Carcinoma extenso y cercano al margen, sin invadirlo.

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

La linfadenectomía axilar está siendo sustituida por la biopsia del ganglio centinela, un paso más en la reducción de la agresividad e invasividad del tratamiento del cáncer de mama.

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

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

CIRUGÍA RADICAL

MASTECTOMÍA RADICAL

Se propondrá cirugía radical a aquellas pacientes con cáncer de mama que no cumplan los criterios para tratamiento conservador. Las pacientes con tumores localmente avanzados (T3-4, N2-3) no son candidatas a tratamiento quirúrgico inicial. Tras una quimioterapia inicial el tratamiento habitual en este grupo de pacientes es la mastectomía radical. No obstante, aquellas que consiguen buena respuesta a la quimioterapia se pueden beneficiar de una cirugía conservadora (28). En caso de plantearse cirugía conservadora se debe valorar la colocación de un clip metálico en el tumor primario previo al inicio de tratamiento sistémico primario que permita localizar el tumor en la futura cirugía en caso de respuesta completa radiológica.

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

La incisión cutánea preferida suele ser la horizontal propuesta por Stewart o ligeramente oblicua (Orr). Los colgajos cutáneos se diseccionarán con la amplitud suficiente para evitar tensión en las suturas. La resección cutánea será tan económica como sea oncológicamente aceptable pensando en una futura reconstrucción mamaria, si es que no se realiza de forma inmediata.

Habitualmente se colocan drenajes por aspiración tipo Redon o Jackson-Pratt en el hueco axilar y en el lecho del pectoral mayor, que se retirarán cuando su producción diaria sea menor de 30-50 cc.

MASTECTOMÍA SIMPLE

Consiste en la escisión de la glándula mamaria con la piel que la recubre y el complejo areolapezón. La mastectomía simple está indicada en

pacientes con carcinoma ductal *in situ* extenso, en pacientes con carcinomas infiltrantes en los que debido a la edad o al estado general de la paciente no se benefician de linfadenectomía axilar; en mastectomías profilácticas en pacientes de alto riesgo, en recidivas locales de carcinomas de mama tratados previamente con cirugía conservadora y en tumores localmente avanzados con finalidad higiénica.

MASTECTOMÍA SUBCUTÁNEA

Es una modificación de la mastectomía simple en la que se extirpa la glándula mamaria, respetando la piel y en algunos casos el complejo areola-pezones. Su principal indicación son las mastectomías profilácticas en mujeres de alto riesgo y en aquellas pacientes con carcinomas *in situ* o infiltrantes con el fin de realizar reconstrucción inmediata. Actualmente es de uso limitado. Aunque no son comparables, ha sido sustituida por la **“Mastectomía ahorradora de piel” o *Skin sparing mastectomy***, en la que se conserva toda la piel de la mama, excepto la unidad areola-pezones, y la suprayacente a la tumoración.

GANGLIO CENTINELA

El ganglio centinela es el primer ganglio que recibe drenaje del área donde asienta el tumor primario, y por tanto, sería el primer afectado cuando existen metástasis linfáticas. Aunque suele tratarse de un ganglio axilar y habitualmente se encuentra en el grupo central del nivel I, el ganglio centinela puede estar en el nivel II o en el nivel III, o incluso puede ser un ganglio intramamario, un ganglio interpectoral de Rotter o un ganglio de la cadena mamaria interna (29).

El objetivo es detectar, extirpar y estudiar el ganglio que tiene mayor probabilidad de estar afectado, evitando, en el caso de ausencia de infiltración las secuelas asociadas a la linfadenectomía axilar (30).

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

El dominio de la técnica requiere un periodo de aprendizaje variable (¿20-50 casos?) hasta conseguir unas tasas de detección superiores al

90% y unas tasas de falsos negativos menores del 5%. A partir de ese punto la técnica puede sustituir a la disección axilar.

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

Según los grupos, el coloide se inyecta por vía peritumoral, intratumoral, subcutánea, intradérmica o subareolar. La experiencia más amplia se

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

Circunstancia clínica	Recomendación
Tumores T1 o T2	Aceptada
Tumores T3 o T4	No recomendada
Tumores multicéntricos	Aceptada
Cáncer de mama inflamatorio	No recomendada
Carcinoma ductal <i>in situ</i> tratado mediante cirugía conservadora	No recomendada, salvo tumores >5 cm o con microinvasión comprobada o sospechada
Carcinoma ductal <i>in situ</i> tratado mediante mastectomía	Aceptada
Adenopatías axilares palpables	No recomendada
Pacientes ancianas	Aceptada
Obesidad	Aceptada
Cáncer de mama del varón	Aceptada
Embarazo	No recomendada *
Evaluación de adenopatías en cadena mamaria interna	Aceptada
Biopsia previa (diagnóstica o excisional)	Aceptada
Cirugía axilar previa	No recomendada
Cirugía mamaria previa no oncológica (reconstrucción mamaria, reducción o aumento de volumen)	No recomendada
Tras tratamiento sistémico primario	No recomendada*
Previo a tratamiento sistémico primario	Aceptada

(*): Se acepta que estas situaciones podrían ser valoradas según cada caso.

tiene con la vía peritumoral. Según el coloide y la técnica empleada, el lapso entre la inyección del trazador y la cirugía será variable.

Localizado el ganglio en el quirófano con la ayuda de una sonda apropiada, se envía para el estudio anatomopatológico intraoperatorio y en caso de estar afectado por la extensión tumoral se practica una disección axilar completa.

Criterios de exclusión o contraindicación de ganglio centinela:

- Verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma en las adenopatías sospechosas.
- Cirugía y/o radioterapia axilar previa.
- Carcinoma inflamatorio.

SNOLL: Es un procedimiento que combina la biopsia selectiva de ganglio centinela con el ROLL, que es una tumorectomía radioguiada en lesiones no palpables, utilizando Tecnecio 99 en macroagregados de albúmina.

3.3.2. Tratamiento con radioterapia

La radioterapia mamaria es componente fundamental en el manejo conservador del carcinoma de mama invasivo en estadios iniciales (I-II), con resultados equivalentes en cuanto a supervivencia a los logrados con cirugía radical (31). En el caso de pacientes en las que se ha realizado mastectomía y presentan factores de riesgo que aconsejen la irradiación, la radioterapia complementaria reduce el número de recidivas locorreccionales y mejora la supervivencia global. El momento óptimo del inicio de la irradiación es en las cuatro semanas posteriores a la cirugía, pero en la práctica dependerá de la administración o no de quimioterapia y del esquema utilizado. Así en el caso de no administración de quimioterapia, se recomienda hacerlo antes de dos meses tras cirugía (preferiblemente en la 4.^a-5.^a semanas) y, en el caso de recibir quimioterapia, antes de los 6 meses tras el tratamiento quirúrgico. Si se utilizan esquemas con antraciclinas se iniciará a las 3-4 semanas de finalizar el último ciclo, mientras que con esquemas tipo CMF se podrá valorar el realizar un tratamiento concomitante. En el caso de realizarse tratamiento neoadyuvan-

te, la indicación de radioterapia se basará en el estadio de peor pronóstico: TN inicial (clínico) o pTN postquirúrgico (patológico).

Siempre se delimitarán los volúmenes de tratamiento y los órganos de riesgo con imágenes de TAC y se recomienda el marcaje del lecho quirúrgico para ayudar a definirlo en el caso de la cirugía conservadora. Pueden realizarse técnicas de irradiación 3D o de intensidad modulada junto con las diferentes modalidades de braquiterapia o de radioterapia intraoperatoria a la hora de la sobreimpresión de lecho tumoral.

Indicaciones de irradiación de la mama

En el caso de tratamiento conservador se administrará radioterapia sobre la glándula mamaria completa, con dosis entre 45-50 Gy en 5-6 semanas.

Actualmente puede considerarse realizar técnicas de irradiación parcial de mama tras cirugía conservadora en pacientes seleccionadas con bajo riesgo de recurrencia local y dentro de estudios prospectivos.

En pacientes con tumores avanzados no resecables después de la quimioterapia/hormonoterapia neoadyuvante se valorará el realizar la irradiación mamaria para mejorar el control local (32).

En caso de tumores de buen pronóstico (T1) con receptores hormonales positivos en mujeres ancianas (>70 años) que puedan recibir tratamiento hormonal podría omitirse la radioterapia, sobre todo en aquellas pacientes que presenten comorbilidades y/o esperanza de vida corta.

Sobreimpresión del lecho quirúrgico

Se recomienda sobreimpresión del lecho quirúrgico (10-15 Gy) dependiendo del tamaño tumoral y del estado de los márgenes quirúrgicos, sobre todo si los márgenes son inferiores a 1 cm, existe invasión linfovascular o ganglios axilares positivos, especialmente en mujeres menores de 50 años.

La sobredosificación puede realizarse con braquiterapia o con radioterapia externa (campos de electrones o de fotones).

Indicaciones de irradiación de la pared torácica (33-35).

Se recomienda radioterapia sobre la pared torácica (45-50 Gy) incluyendo la totalidad de la cicatriz de mastectomía y las de los drenajes en los siguientes casos:

- Tumores localmente avanzados (T3-T4) independientemente de la afectación ganglionar tras la mastectomía.
- Tumores con afectación del borde profundo de resección tras la mastectomía o con márgenes insuficientes (<1 mm).
- Tumores con afectación de 4 o más ganglios axilares.
- En el caso de pacientes con 1-3 ganglios axilares positivos el oncólogo radioterápico decidirá de forma individualizada la indicación de irradiar el lecho de mastectomía.
- Recidivas de la pared costal si no ha recibido tratamiento con radioterapia previa.

En todos los casos el oncólogo radioterápico considerará la sobreimpresión de la cicatriz de mastectomía (10-15 Gy) en función de criterios clínicos y patológicos.

Indicaciones de irradiación de región supraclavicular

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

- Afectación de 4 o más ganglios axilares.
- En el caso de pacientes con 1-3 ganglios axilares positivos el oncólogo radioterápico decidirá de forma individualizada la indicación de irradiar la región supraclavicular.
- Tumores con afectación extracapsular o de la grasa axilar.
- Afectación de ganglios supraclaviculares. En este caso, se recomienda sobreimpresión con 10-15 Gy.
- Tumores localmente avanzados (T3-T4).
- En caso de no realizarse linfadenectomía o considerarse insuficiente (menos de 7 ganglios), sin estudio de ganglio centinela.

Indicaciones de irradiación axilar

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

- Enfermedad voluminosa (afectación de 4 o más ganglios axilares, extensión extracapsular o de la grasa axilar).
- Enfermedad residual tras linfadenectomía.
- En el caso de no realizarse linfadenectomía axilar o considerarse insuficiente (<7 ganglios), sin estudio del ganglio centinela. En el caso de linfadenectomía insuficiente se valorará la irradiación en función de la situación clínica de la paciente, riesgo de afectación axilar y del tamaño y características histológicas de la lesión tumoral.

Indicaciones de irradiación de cadena mamaria interna

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

4. TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA

4.1. INTRODUCCIÓN: SELECCIÓN DE PACIENTES

El tratamiento sistémico adyuvante en cáncer de mama precoz, tanto hormonal como con quimioterapia, reduce el riesgo de recidiva y de muerte de las pacientes pre y posmenopáusicas. No obstante, la decisión de ofrecer o no dicho tratamiento es a menudo difícil, ya que alrededor del 70-80% de las mujeres que reciben quimioterapia no la necesitan, y se trata de un tratamiento tóxico y de elevado coste, y viceversa.

Las decisiones terapéuticas se basan en distintos factores pronósticos y predictivos disponibles, que pueden ser derivados de las características del paciente o del tumor que presenta. Actualmente existen a disposición comercial y también dentro de estudios clínicos varios perfiles que analizan la expresión de distinto número de genes en cada tumor; de esta forma se puede valorar el riesgo individual de cada sujeto de sufrir una recaída por su enfermedad. Esta información, aunque no está estandarizada, podrá ayudar en la toma de decisiones de casos seleccionados, fundamentalmente para indicar o no el tratamiento con quimioterapia adyuvante (36, 37) (van de Vijver M, 2002; Paik S, 2004).

No obstante, en la clínica contamos con los factores pronósticos y predictivos clásicos, en base a los cuales se establecen los criterios clínicos para indicar el mejor tratamiento adyuvante. De las distintas clasificaciones existentes, en nuestro medio habitualmente se emplean los Criterios de St. Gallen, que se revisan de forma bianual (tabla V).

Los tumores con expresión de receptores hormonales por encima del 1% de la células se consideran sensibles al tratamiento hormonal. Los pacientes con ausencia de RE y RP se consideran refractarios al tratamiento hormonal. Los primeros podrán ser tratados bien con hormonoterapia sola, bien con quimioterapia y hormonoterapia. Los pacientes sin expresión de receptores hormonales no deben ser tratados con hormonoterapia.

Tabla V
Categorías de riesgo (Consenso de S. Gallen, 2007)

Bajo riesgo	<i>Ganglios negativos y todas las siguientes:</i> pT ≤2 cm, grado I, ausencia de invasión vascular peritumoral, expresión de RE y/o RP, ausencia de sobreexpresión o amplificación del oncogen HER2/neu y edad ≥35 años
Riesgo intermedio	<i>Ganglios negativos y al menos una de las siguientes:</i> pT >2 cm, grado 2-3, invasión vascular peritumoral, ausencia de expresión de RE y RP, sobreexpresión o amplificación del oncogen HER2/neu, edad <35 años <i>Ganglios positivos (1-3) y todas las siguientes:</i> Ausencia de sobreexpresión o amplificación del oncogen HER2/neu, expresión de RE y/o RP
Alto riesgo	<i>Ganglios positivos (1-3) y al menos una de las siguientes:</i> Sobreexpresión o amplificación del oncogen HER2/neu, ausencia de expresión de RE y/o RP <i>Ganglios positivos (≥4)</i>

pia, y logran un mayor beneficio del tratamiento de quimioterapia. En cada caso, la elección de cada opción de tratamiento ha de tener en cuenta los posibles beneficios, efectos adversos y preferencias del paciente.

4.2. TRATAMIENTO HORMONAL ADYUVANTE

Según el metaanálisis del EBCTCG, tras 15 años de seguimiento, el tratamiento con 5 años de tamoxifeno produce una reducción absoluta del $11,8 \pm 1,3\%$ en la probabilidad de recidiva y una reducción del $9,2 \pm 1,2\%$ en la probabilidad de muerte relacionada con el cáncer de mama en mujeres con tumores con expresión de receptor estrogénico. La ganancia absoluta en la mortalidad por cáncer de mama derivada del tratamiento con tamoxifeno es del $12,6 \pm 2,0\%$ en mujeres con afectación ganglionar axilar; y del $5,3 \pm 0,9\%$ en mujeres sin afectación axilar; independientemente de la edad, tratamiento quimioterápico adyuvante, o dosis de tamoxifeno.

La reducción en el riesgo de recaída o muerte es doble en las pacientes que reciben 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno comparado con las que lo reciben por sólo 1 o 2 años.

Finalmente, se consigue una reducción del 49% del riesgo de desarrollar un tumor en la mama contralateral con dicho tratamiento en las pacientes con cáncer de mama con RE positivo o desconocido.

En **mujeres premenopáusicas**, está indicada la combinación de la ablación de la función ovárica con tamoxifeno, o el tratamiento con tamoxifeno solo (20 mg/día por 5 años) (38). La ooforectomía bilateral o la irradiación de los ovarios conducen a la pérdida irreversible de la función ovárica. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa), como goserelina o triptorelina, producen una privación de la función ovárica que generalmente es reversible. Aunque su uso es controvertido en mujeres premenopáusicas, puede considerarse su utilización junto a tamoxifeno en mujeres jóvenes (por debajo de los 35-40 años) que mantienen la función ovárica en el momento de iniciar el tratamiento hormonal adyuvante. El empleo de inhibidores de aromatasas junto a alguna forma de ablación ovárica en mujeres premenopáusicas es excepcional, y se recomienda únicamente dentro de ensayo clínico o si existe alguna contraindicación absoluta al uso de tamoxifeno. No se administrarán inhibidores de aromatasas a mujeres premenopáusicas en ausencia de ablación ovárica. En caso de amenorrea inducida por quimioterapia (que no es sinónimo de menopausia) en mujeres perimenopáusicas al diagnóstico (última menstruación <12 meses del diagnóstico) en que se decida la administración de inicio de inhibidores de la aromatasas en monoterapia, se recomienda hacer determinaciones estrechas (cada 3-6 meses) de los niveles de estradiol y FSH, particularmente durante el primer año de tratamiento (39). Ello se debe a que, alrededor de un 27% de las pacientes recuperen la función ovárica en el primer año de tratamiento con estos fármacos. En caso de amenorrea mantenida tras la quimioterapia al segundo o tercer año del tratamiento adyuvante con tamoxifeno, se puede valorar la secuencia con un inhibidor de aromatasas, siempre que de forma basal se confirmen los valores bioquímicos de menopausia, y se sigan de forma estrecha durante al menos el primer año con estos fármacos. De forma ideal, las pacientes premenopáusicas deberían ser tratadas, por el momento, dentro de los ensayos clínicos en marcha (SOFT).

El tratamiento con ácido zoledrónico (4 mg cada 6 meses) prolonga de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad en mujeres

pre y posmenopáusicas con tumores hormonosensibles que reciben tratamiento hormonal adyuvante con ablación ovárica más tamoxifeno o anastrozol en el primer caso (40), o con letrozol en el segundo (41). Por el momento, su uso debe ser individualizado hasta que este fármaco sea aprobado en dicha indicación.

En el caso de **pacientes posmenopáusicas**, el tratamiento hormonal adyuvante en la actualidad se puede realizar con tamoxifeno o con inhibidores de la aromataasa de tercera generación, esteroideos (exemestano) o no esteroideos (letrozol, anastrozol). El tratamiento con 5 años de tamoxifeno ha sido el régimen estándar hasta la actualidad, pero diversos estudios publicados a partir del año 2002 han mostrado de forma invariable la superioridad del tratamiento con 5 años de inhibidor de aromataasa (letrozol, anastrozol o exemestano) en términos de supervivencia libre de enfermedad. También los regímenes secuenciales de administración de inhibidor de aromataasa (exemestano, letrozol, anastrozol) tras 2-3 años de tamoxifeno, e incluso la secuencia inversa (2 años de letrozol seguidos de 3 de tamoxifeno) se han demostrado superiores frente a tamoxifeno solo. En el caso de mujeres posmenopáusicas o de aquellas con amenorrea prolongada tras haber completado 5 años de tamoxifeno, el tratamiento extendido con 5 años más de letrozol ha demostrado reducir de forma significativa la probabilidad de recaída, y también de muerte en el subgrupo de pacientes con afectación de los ganglios de la axila.

Los eventos adversos derivados de tamoxifeno son bien conocidos: trombosis venosas profundas, embolismos de pulmón, sangrado vaginal, y toxicidad endometrial. Por otro lado, los inhibidores de aromataasa se han relacionado con mayores eventos osteomusculares (artralgias, mialgias, pérdida de densidad mineral ósea) que requieren aportes de calcio, vitamina D y ocasionalmente bifosfonatos; hipercolesterolemia (descrita en los estudios frente a tamoxifeno, no confirmada en el estudio de extensión frente a placebo) y una tendencia a acontecimientos cerebrovasculares. En caso de tratamiento hormonal adyuvante con inhibidores de aromataasa (IA), se recomienda suplementos de calcio a todas las pacientes por el riesgo de osteoporosis, así como realizar una densitometría basal y después controles cada 6-12 meses. En caso de deterioro de la osteopenia durante el tratamiento con IA

a valores inferiores a -2,5, añadir tratamiento con bifosfonatos y/o remitir a Reumatología.

4.2.1. Tratamiento hormonal adyuvante: conclusiones

Tamoxifeno sigue siendo el tratamiento adyuvante estándar en pacientes premenopáusicas.

- La ablación ovárica es activa en el tratamiento adyuvante de pacientes premenopáusicas.
- Los inhibidores de aromatasas deben ser utilizados, salvo contraindicación, en el tratamiento adyuvante de toda paciente postmenopáusica, bien desde el inicio por 5 años, bien tras 2-3 años de tamoxifeno hasta un total de 5 años.
- Anastrozol, exemestano y letrozol han demostrado superioridad sobre tamoxifeno, y no hay resultados por el momento de la comparación entre ellos.

En un futuro cercano, gracias a estudios en marcha de comparación de distintos inhibidores, y de diferencias genotípicas interindividuales en el metabolismo de estos fármacos, podremos realizar una selección más apropiada del tratamiento para cada paciente.

En este momento no existe ninguna guía en que se recomiende una opción de elección, se trata de opciones válidas de tratamiento que se resumen a continuación:

- Tamoxifeno 20 mg/día durante 2 años, seguido de anastrozol 1 mg/día durante 3 años (estudio ARNO95) (42, 43).
- Tamoxifeno 20 mg/día durante 2-3 años, seguido de exemestano 25 mg/día durante 2 o 3 años (estudio IES) (44).
- Tamoxifeno 20 mg/día por 2 años seguido de letrozol 2,5 mg/día por 3 años (estudio BIG 1-98) (45).
- Letrozol 2,5 mg/día por 2 años seguido de tamoxifeno 20 mg/día por 3 años (estudio BIG 1-98) (45).
- Anastrozol 1 mg/día durante 5 años (estudio ATAC) (46).
- Letrozol 2,5 mg/día durante 5 años (estudio BIG 1-98) (47).
- Exemestano 25 mg/día durante 5 años (estudio TEAM) (48).

- Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años, seguido de letrozol 2,5 mg/día de 3 a 5 años (estudio MA 17) (49). Esta opción también es válida en pacientes que alcanzan la menopausia inducida por el tratamiento QT o durante el tratamiento con tamoxifeno.
- Tamoxifeno 20 mg/día, 5 años seguido de 3-5 años de exemestano (estudio B33).
- Tamoxifeno 20 mg/día 5 años seguido de anastrozol 1 mg/día por 3 años (estudio ABCSG 6.^a) (50).

4.3. TRATAMIENTO ADYUVANTE CON QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

4.3.1. Consideraciones generales

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

- La administración de la poliquimioterapia es superior a la monoterapia (51).
- Los regímenes con antraciclinas (FAC y FEC) son superiores a CMF, con una disminución del riesgo relativo de recaída y muerte por cáncer de mama del 11 y 16% respectivamente. Este beneficio, aunque significativo, es menor en mujeres mayores de 50 años, sin afectación ganglionar y con receptores hormonales positivos.

No existen estudios que comparen directamente las dos antraciclinas más utilizadas (epirubicina y doxorubicina). Sin embargo, en el análisis conjunto del EBCTCG de estudios que comparan esquemas con epirubicina o adriamicina con CMF, no parecen existir diferencias en función de la antraciclina utilizada.

- La esperanza de vida y la comorbilidad son factores claves en la toma de decisiones sobre el tratamiento. Por ello, en caso de pacientes mayores o con enfermedades asociadas se deben individualizar las opciones terapéuticas, o, a ser posible, incluirse en estudios clínicos específicos para estos casos.

- En cuanto a la administración de regímenes con 2 o 3 fármacos, no existen comparaciones directas. No obstante, la administración de 4 ciclos de esquemas de tratamiento con dos fármacos incluyendo antraciclinas (AC/EC) es equivalente a la pauta de CMF en términos de supervivencia global y libre de enfermedad (52) mientras que pautas con 3 fármacos (FAC/FEC) administrados durante 6 ciclos han demostrado superioridad frente a CMF tanto en términos de supervivencia global como libre de enfermedad.
- No está establecida la dosis ni la duración óptima del tratamiento con antraciclinas. La administración de 6 ciclos del régimen FEC es superior a 3 ciclos. Sin embargo, no existen comparaciones directas con la administración de 4 ciclos. Igualmente, la administración de FEC utilizando dosis de 100 mg/m² de epirubicina es superior a la administración de 50 mg/m², pero se desconoce si dosis intermedias de epirubicina (75 mg/m²) ofrecerían resultados equivalentes (53).
- La adición de taxanos (paclitaxel [54,55] y docetaxel [56,57]) en pacientes con ganglios positivos tanto de manera secuencial como concomitante ha demostrado aumento en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global respecto al tratamiento con antraciclinas (58). Hasta la fecha no disponemos de datos que permitan demostrar la superioridad de un taxano sobre otro ni el beneficio de administrarlos de manera secuencial o concomitante, de modo que por el momento este tratamiento se debe ofrecer a toda paciente con afectación axilar.
- No existe evidencia de beneficio de las altas dosis de quimioterapia en el cáncer de mama.

Sobre la base de estos datos, proponemos a continuación, según el riesgo de recidiva, diferentes esquemas.

4.3.2. Quimioterapia en cáncer de mama sin afectación axilar

Se recomienda la administración de quimioterapia con antraciclinas (al menos 4 ciclos) con las siguientes posibilidades: FEC 75, FEC 100, FAC o AC (tabla VI). En mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 administrar trastuzumab. En mujeres con contraindicación para recibir antraciclinas o negativa a la alopecia se pueden administrar 6 ciclos de CMF (59), 4 ciclos de TC (docetaxel más ciclofosfamida), ó emplear antraciclinas liposomales, que reducen el riesgo de toxicidad cardiaca:

Tabla VI
Esquemas de tratamiento quimioterápico en cáncer de mama sin afectación axilar

(Al menos 4 ciclos)	
<p>FEC 75 Ciclofosfamida 600 mg/m² día I Epirubicina 75 mg/m² día I 5-fluorouracilo 600 mg/m² día I <i>Repetir cada 21 días</i></p>	<p>FEC 100 (53) Ciclofosfamida 500 mg/m² día I Epirubicina 100 mg/m² día I 5-fluorouracilo 100 mg/m² día I <i>Repetir cada 21 días</i></p>
<p>CMF (59) Ciclofosfamida 600 mg/m² días I y 8 Metotrexate 40 mg/m² días I y 8 5-fluorouracilo 600 mg/m² días I y 8 <i>Repetir cada 28 días</i></p>	
<p>FAC Ciclofosfamida 500 mg/m² día I Adriamicina 50 mg/m² día I 5-fluorouracilo 500 mg/m² día I <i>Repetir cada 21 días</i></p>	<p>AC x 4 (52) Adriamicina 60 mg/m² día I Ciclofosfamida 600 mg/m² día I <i>Repetir cada 21 días</i></p>

- Sustituir por adriamicina liposomal (Myocet®) a las mismas dosis.
- Emplear adriamicina liposomal pegilada: Caelyx® 40-50 mg/m²/28 días.

En aquellas pacientes candidatas a tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab se determinará la FEVI (MUGA o ecocardiografía) mediante ecocardiograma o ventriculografía, basal, durante y al final del curso del tratamiento. En caso de toxicidad miocárdica clínica o por FEVI, se suspenderán dichos tratamientos.

4.3.3. Quimioterapia en cáncer de mama con afectación axilar

Se recomienda administrar quimioterapia con antraciclinas y taxanos (tabla VII). Como alternativa, se pueden utilizar esquemas de densidad de dosis que han demostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (AC x 4 → paclitaxel x 4).

Tabla VII

Esquemas de tratamiento quimioterápico en cáncer de mama con afectación axilar

<p>AC x 4 → paclitaxel x 4 (54, 55) Adriamicina 60 mg/m² día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días</i> Paclitaxel 175 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días</i></p>	<p>TAC (60) Docetaxel 75 mg/m² día 1 Adriamicina 50 mg/m² día 1 Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1 Se recomienda soporte con filgastrim y profilaxis antibiótica con quinolonas <i>Repetir cada 21 días</i></p>
<p>FEC 100 x 3 → docetaxel x 3 (61) Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1 Epirubicina 100 mg/m² día 1 5-fluorouracilo 500 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días</i> Docetaxel 100 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días</i></p>	<p>FEC 100 x 4 → paclitaxel x 8 (62) Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1 Epirubicina 100 mg/m² día 1 5-fluorouracilo 500 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días</i> Paclitaxel 100 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 7 días</i></p>
<p>AC x 4 → paclitaxel x 4 (63) Adriamicina 60 mg/m² día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 Administrar filgastrim 5 mcg/kg/días 3-10 ó pefilgastrim 6 mg sc día + 1 <i>Repetir cada 14 días</i> Paclitaxel 175 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 14 días</i> Administrar filgastrim 5 mcg/kg/ días 3-10 ó pefilgastrim 6 mg sc/ día +2</p>	<p>DC x 4 (64) Docetaxel 75 mg/m² día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días por 4 ciclos</i> Considerar este esquema en mujeres con riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas</p>
<p>AC x 4 → paclitaxel x 12 (65) Adriamicina 60 mg/m² día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días por 4 ciclos</i> seguido de paclitaxel 80 mg/m²/ semana por 12 ciclos</p>	<p>AC x 4 → docetaxel x 4 Adriamicina 60 mg/m² día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días, por 4 ciclos,</i> seguido de docetaxel 100 mg/m² día 1 cada 21 días, por 4 ciclos</p>
<p>AP x 4 → paclitaxel semanal x 12 (66) Adriamicina 50 mg/m² día 1 Paclitaxel 200 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 3 semanas x 4 ciclos,</i> seguido de paclitaxel 80 mg/m²/ semana por 12 ciclos</p>	

**Tratamiento adyuvante con quimioterapia y hormonoterapia:
conclusiones**

Pacientes sin afectación ganglionar axilar		
Receptores hormonales positivos	HER2 +	Hormonoterapia Quimioterapia + hormonoterapia + trastuzumab
	HER2 -	Hormonoterapia ó Quimioterapia + hormonoterapia
Receptores hormonales negativos	HER2 +	Quimioterapia + hormonoterapia + trastuzumab
	HER2 -	Quimioterapia
Pacientes con afectación ganglionar axilar		
Receptores hormonales positivos	HER2 +	Hormonoterapia Quimioterapia + hormonoterapia + trastuzumab
	HER2 -	Hormonoterapia ó Quimioterapia + hormonoterapia
Receptores hormonales negativos	HER2 +	Quimioterapia + trastuzumab
	HER2 -	Quimioterapia

4.4. ENFERMEDAD HER2 POSITIVA

El HER2/neu (HER2 en adelante), es un receptor de membrana, que pertenece a la familia de receptores de factores de crecimiento (entre los que destaca el bien conocido EGFR) con actividad tirosinquinasa, implicados en la diferenciación, proliferación y supervivencia celular.

La sobreexpresión de este gen se estima en aproximadamente el 20% de las pacientes con tumores de mama.

Desde un punto de vista clínico se asocia a un peor pronóstico en pacientes con tumores de mama con o sin afectación ganglionar axilar (67). Además de considerarse como un factor predictivo de respuesta a los tratamientos anti-HER2 como trastuzumab y lapatinib.

- Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular del receptor; que ha demostrado su eficacia tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada.

- Lapatinib es una molécula ("pequeña molécula") inhibidora tanto de HER-1 como de HER-2, que recientemente se ha aprobado en nuestro país para su uso en enfermedad metastásica en combinación con un agente quimioterápico (capecitabina) (68, 69).

Existe cierta evidencia sobre que la sobreexpresión de HER2 es un factor predictivo de resistencia al tamoxifeno (70, 71). En cuanto a su papel como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia, se ha visto que los tumores HER2 positivos son más resistentes a esquemas de tratamiento utilizados en adyuvancia, como el CMF (72), al tiempo que podría ser un factor predictivo favorable de respuesta a esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas.

4.4.1. Criterios de selección de terapia

Se decidirá administración de quimioterapia en función de los factores de mal pronóstico y factores predictivos conocidos hasta la fecha como son las características histológicas del tumor primario, estatus ganglionar, presencia o no de receptores hormonales y HER2, la edad del paciente y posible comorbilidad asociada, estatus menopáusico. En el caso específico de tumores de mama HER2 positivo y ganglios negativos se recomienda la administración de quimioterapia asociado a trastuzumab en aquellos tumores mayores de 1 cm. En tumores de 0,6 a 1 cm de tamaño se administrará quimioterapia asociada a trastuzumab ante la presencia de factores histológicos o clínicos de mal pronóstico. Por debajo de 0,5 cm el riesgo de recaída es lo suficientemente bajo como para no considerarse necesaria la administración de tratamientos citotóxicos.

En los casos en los que exista afectación axilar y HER2 positivo, se aconseja en todos los casos, la administración de quimioterapia asociada al anticuerpo monoclonal trastuzumab.

Se han publicado 5 estudios de fase III en los que se analiza la adición de trastuzumab a diferentes esquemas de quimioterapia. El estudio NSABP-31 se aleatorizaron mujeres con cáncer de mama HER2+ y afectación ganglionar a recibir en un brazo 4 ciclos de AC cada 21 días, seguido de paclitaxel trisemanal por otros 4 ciclos, y en el otro brazo el

mismo esquema de quimioterapia al que se añaden 52 semanas de trastuzumab a partir del paclitaxel. En el estudio NCCTG N9831 se incluyeron pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con tumores de 1 cm, con receptores hormonales negativos y pacientes con tumores mayores de 2 cm con independencia del estado de receptores hormonales. La aleatorización incluía esquemas similares al estudio previo (AC seguido de paclitaxel), con la salvedad de utilizar en un brazo del estudio dosis semanales de paclitaxel por 12 semanas y en otro brazo administración de trastuzumab de forma secuencial al paclitaxel. Con una mediana de seguimiento de 4 años, se observó una reducción del 52% del riesgo de recurrencia y una reducción del 35% del riesgo de muerte (73).

En el estudio HERA se comparaba el uso o no de trastuzumab y también su administración durante 1 año, o prolongarlo a 2 años. Se reclutaron pacientes con tumores de mama mayores de 1 cm con o sin afectación ganglionar a las que se les había tratado previamente con algún esquema de quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 1 año la adición a quimioterapia de trastuzumab por 1 año resultaba en una reducción del riesgo del 46% (74).

Un cuarto estudio en adyuvancia, es el BCIRG 006, en el que se aleatorizaban pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos o con ganglios negativos con factores de alto riesgo, a recibir el esquema AC seguido de docetaxel, AC seguido de docetaxel + trastuzumab o un esquema sin antraciclina (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). Con una mediana de seguimiento de 36 meses, se observó beneficio claro tanto para supervivencia libre de enfermedad como supervivencia global en la adición de trastuzumab. No se observaron diferencias entre los 2 brazos con trastuzumab.

El estudio finlandés (FinHer) es el quinto estudio en adyuvancia (75). En él se reclutaron 1.010 pacientes, que fueron aleatorizadas a recibir en un brazo 9 semanas de vinorelbina seguidas del esquema FEC x 3 ciclos versus docetaxel x 3 seguido de FEC x 3. Las mujeres con HER2 positivo (n=232) fueron aleatorizadas a su vez, a recibir 9 semanas de trastuzumab asociado a las porciones de quimioterapia de vinorelbina o docetaxel. A pesar de la breve duración de la terapia la adición de trastuzu-

4. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

mab demostró un menor riesgo de recaída. No se observaron diferencias en supervivencia global.

	N	SLE			SG		
		HR	QT	QT+H	HR	QT	QT+H
NSABP31/ N9831	3.914	0,48			0,67		
BCIRG-006	3.222	0,61 (AC-TH) 0,67 (TCH)	77%	83% (AC-TH) 82% (TCH)	0,59 (AC-TH) 0,66 (TCH)	86%	92% (AC-TH) 91% (TCH)
HERA	3.387	0,64	74%	81%	0,66	90%	92%
FinHer	1.010	0,42	79%	89%	0,41	90%	96% P 0,07

En conjunto estos ensayos confirman el beneficio que supone añadir trastuzumab en aquellas pacientes con tumores HER2+ con factores de mal pronóstico.

En la tabla VIII se mencionan los esquemas de tratamiento de quimioterapia adyuvante más utilizados.

A falta de datos completamente establecidos, los esquemas con antraciclinas podrían plantearse en pacientes de especial mal pronóstico con afectación axilar. El trastuzumab puede administrarse de forma semanal o trisemanal para mejor adaptación a la periodicidad del esquema de quimioterapia con los ajustes apropiados de dosis según se específica.

Tabla VIII
Esquemas de quimioterapia adyuvante con trastuzumab

TCH

Docetaxel 75 mg/m², día 1

Carboplatino AUC 6 día 1

Trastuzumab dosis de carga de 8 mg/kg (posteriormente 6 mg/kg) día 1

Repetir cada 21 días por 6 ciclos

Posteriormente trastuzumab (6 mg/kg) día 1 cada 21 días hasta completar

1 año de tratamiento

FEC 100 → Docet + trastuzumab

5-FU 600 mg/m² día 1

Epirubicina 100 mg/m²

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días por 3 ciclos. Luego sigue

Docetaxel 100 mg/m² en día 1

Trastuzumab dosis de carga de 8 mg/kg (posteriormente 6 mg/kg) en día 1

Repetir cada 21 días por 3 ciclos. Luego sigue

Trastuzumab (6 mg/kg) día 1 cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento

AC → Docet + H

Doxorubicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días por 4 ciclos. Luego sigue

Docetaxel 100 mg/m² día 1

Trastuzumab dosis de carga de 8 mg/kg (posteriormente 6 mg/kg) en día 1

Repetir cada 21 días por 4 ciclos. Luego sigue

Trastuzumab (6 mg/kg) día 1 cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento

AC → Pacl + H

Doxorubicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días por 4 ciclos. Luego sigue

Paclitaxel 80 mg/m² semanal

Trastuzumab dosis de carga de 4 mg/kg (posteriormente 2 mg/kg)

Repetir semanalmente por 12 semanas. Luego sigue

Trastuzumab (6 mg/kg) día 1 cada 21 días hasta completar 1 año de tratamiento

5. TRATAMIENTO PRIMARIO: ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS

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

En estas pacientes, tras la administración del tratamiento sistémico primario se realizará una valoración clínica y radiológica. En función de la respuesta, tamaño y localización del tumor, edad de la paciente y comorbilidad asociada se decidirá el tipo de tratamiento quirúrgico (mastectomía ó cirugía conservadora).

5.1. INTRODUCCIÓN

La definición de tratamiento sistémico primario se prefiere actualmente a los términos de tratamiento neoadyuvante, preoperatorio o de inducción. Dado que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica, en los últimos años está aumentando la tendencia a administrar tratamiento sistémico previo al tratamiento locoregional. De los estudios publicados basados en tratamiento sistémico primario en estadios II, IIIA y IIIB se pueden extraer las siguientes conclusiones (63, 64):

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

4. La respuesta al tratamiento sistémico primario es un factor pronóstico, presentando mejor supervivencia aquellas que alcanzan respuesta completa patológica.
5. A diferencia del tratamiento adyuvante, el tratamiento sistémico primario permite valorar la sensibilidad a los fármacos utilizados, lo que pudiera ser de utilidad en el futuro –aunque no el momento actual– para escoger el tratamiento individual de cada paciente.

5.2. VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

Valoración anatomopatológica

Uno de los aspectos más importantes a las hora de enfrentarse al tratamiento de cáncer de mama con neoadyuvancia es el abordaje multidisciplinar. Es fundamental la obtención de una muestra peroperatoria de tejido suficiente para poder realizar un adecuado estudio histológico y fenotípico del tumor. La colocación de un clip en la localización tumoral para revisión de la pieza tumoral postoperatoria debe de considerarse en todos los pacientes, incluso aquellas en las que se espera efectuar una mastectomía.

La principal cuestión es la definición de la respuesta completa, considerada como un indicador de beneficio, al asociarse al mejor pronóstico a largo plazo. La evidencia de múltiples ensayos clínicos definen la Respuesta Completa Patológica (RPC) como la ausencia de enfermedad infiltrante en mama y axila (76). La persistencia de carcinoma *in situ* en la pieza no parece impactar en el pronóstico a largo plazo, por lo que su presencia no cambia la definición de RPC (77).

Valoración clínica y radiológica

La valoración del tamaño tumoral clásicamente se ha realizado mediante la exploración clínica y métodos radiológicos (ecografía y mamografía). La resonancia magnética de mama (RMM) ofrece un método alternativo de determinar el tamaño residual tumoral tras el tratamiento primario (78). Su uso, además, permite seleccionar mejor las candidatas a cirugía conservadora tras tratamiento primario. La RMM es una

técnica muy útil para la valoración de los diferentes patrones de respuesta al tratamiento (concéntrica o fragmentaria). La ecografía axilar es muy útil a la hora de valorar el estadiaje inicial ganglionar; por lo que se aconseja su realización junto con punción con aguja-fina ante adenopatías sospechosas.

5.3. ESQUEMAS ACTUALES DE TRATAMIENTO

Clásicamente el tratamiento consistía en esquemas con antraciclinas hasta alcanzar la máxima respuesta, seguido de un tratamiento local (Cirugía y Radioterapia).

Combinación de antraciclinas y taxanos

Múltiples estudios han intentado optimizar el esquema de quimioterapia primaria, en un intento de mejorar los resultados obtenidos con CMF o antraciclinas. Al igual que en la enfermedad avanzada o la adyuvancia, la inclusión de taxanos es fundamental en el desarrollo.

Varios estudios de Fase II de diferentes combinaciones de antraciclinas y taxanos (1) han demostrado tasas de respuestas completas patológicas (RPC) del 7 al 26% (65, 66) (ver tablas IX y X).

La **duración óptima** del tratamiento no está establecida. Existe un acuerdo general en que se obtiene una mayor tasa de RPC con tratamientos más prolongados; sin embargo, existen pocos ensayos que han estudiado este respecto siendo además resultados contradictorios (79).

En cuanto al tratamiento secuencia de antraciclinas y taxanos el protocolo NSABP-B27 es el ensayo que más pacientes incluye: en total 2.411 pacientes se aleatorizaron a recibir 4 ciclos de AC (adriamicina y ciclofosfamida) seguido de cirugía, frente a 4 ciclos de AC seguidos de 4 ciclos de docetaxel (AC-D) seguidos de cirugía, ó 4 ciclos de AC seguidos de cirugía seguidos de 4 ciclos de docetaxel postoperatorio (80). Con el esquema de docetaxel preoperatorio (AC-D) se dobló la tasa de RPC (12,9 y 14,4% en los brazos de AC como tratamiento primario frente a 26,1% en el brazo AC-D, $p < 0,0001$).

Estudio	N	Esquema	RPc
NSABP B27	2.411	AC vs. AC-qx-D vs. AC-D	12,9 vs. 26,1%
ABERDEEN	162	CVAPX4 → RC → CVAP X4 → D X4	15,4 vs. 30,8%
	258	CVAPX4 → No RC → Dx4	
MDACC	448	Pq3sx3 → FACx4 Pq1s → FACx4	15,7 vs. 28,2%
ECTO	450	AP x4 → CMF x4	23%

AC: adriamicina-ciclofosfamida

D: docetaxel

CVAP: ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y prednisona

AP: adriamicina-paclitaxel.

Tabla IX
Esquemas con antraciclinas y paclitaxel neoadyuvante

<p>AP x 4 → CMF x 4 (68) Adriamicina 60 mg/m² día 1 Paclitaxel 175 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días</i> Ciclofosfamida 600 mg/m² días 1 y 8 Metotrexate 40 mg/m² días 1 y 8 5-fluorouracilo 600 mg/m² días 1 y 8 <i>Repetir cada 28 días</i></p>	<p>AC x 4 → paclitaxel trisemanal x 4 (69) Adriamicina 60 mg/m² día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días</i> Paclitaxel 175 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días</i></p>
<p>AC x 4 → paclitaxel semanal x 12 Adriamicina 60 mg/m² día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días</i> Paclitaxel 80 mg/m² día 1 <i>Repetir semanalmente durante 12 semanas</i> Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → trastuzumab 2 mg/kg <i>Repetir semanalmente durante 52 semanas</i></p>	<p>Paclitaxel semanal x 12 → FAC x 4 (70) Paclitaxel 100 mg/m² Administrar semanalmente durante 12 semanas Ciclofosfamida 500 mg/m² día 1 Adriamicina 50 mg/m² día 1 5-fluorouracilo 100 mg/m² día 1 <i>Repetir cada 21 días</i></p>

Tabla X
Esquemas de antraciclinas con docetaxel neoadyuvante

AC x 4 → docetaxel x 4 (71)	ET x 6 (72)
Adriamicina 60 mg/m ² día 1	Epirubicina 75 mg/m ² día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1	Docetaxel 75 mg/m ² día 1
<i>Repetir cada 21 días</i>	<i>Repetir cada 21 días</i>
Docetaxel 100 mg/m ² día 1	
<i>Repetir cada 21 días</i>	
AT x 6 (73)	
Adriamicina 50 mg/m ² día 1	
Docetaxel 75 mg/m ² día 1	
<i>Repetir cada 21 días</i>	

Esquemas con densidad de dosis

Los esquemas con densidad de dosis representan una opción atractiva como tratamiento primario por su corta duración y la hipotética mayor actividad. Varios estudios aleatorizados con regímenes basados en antraciclinas cada 2 semanas no han conseguido demostrar un beneficio en tasas de RPC (81). Esta opción no debería realizarse fuera de ensayos clínicos.

5.4. ESQUEMAS EN ENFERMEDAD HER2 POSITIVA

Para las pacientes con tumores con sobreexpresión de HER2 se ha demostrado que la adición de trastuzumab a los esquemas habituales de tratamiento aumenta tanto las respuestas clínicas como la tasa de respuestas completas. Las tasas de respuestas clínicas oscila entre el 60% y el 90%, con tasas de respuestas completas patológicas del 20 al 78%, y un buen perfil de toxicidad (82). Uno de los estudios más importantes es el NOAH (83), en que sobre 228 pacientes con tumores localmente avanzados, con una media de tamaño tumoral de 5,5 cm se demuestra una diferencia ventaja en tasa de respuestas completas para el brazo de trastuzumab (tabla XI).

Tabla XI
Esquemas de quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab

**AC x 4 → trastuzumab semanal x 12 + paclitaxel semanal x 12 →
trastuzumab semanal x 40 (57)**

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días

Paclitaxel 80 mg/m² día 1

Repetir semanalmente durante 12 semanas

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

Repetir semanalmente durante 52 semanas

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

Adriamicina 60 mg/m² día 1

Paclitaxel 150 mg/m² día 1

Repetir cada 21 días x 4 seguido de:

Paclitaxel 175 mg/m²/21 días x 4 ciclos

Seguido de

Ciclofosfamida 600 mg/m² días 1 y 8

Metotrexate 40 mg/m² días 1 y 8

5-fluorouracilo 600 mg/m² días 1 y 8

Repetir cada 28 días x 3

Queda por determinar aún la duración óptima del tratamiento con el anticuerpo monoclonal y el riesgo cardiológico de la concomitancia con antraciclinas, la duración óptima del tratamiento con trastuzumab y el papel del tratamiento sin antraciclinas. En cualquier caso este fármaco debe incorporarse de forma rutinaria al tratamiento sistémico primario.

Adecuación del esquema de quimioterapia a la respuesta

Uno de los supuestos beneficios de la quimioterapia primaria consistiría en la capacidad para adecuar el tratamiento en función de la respuesta observada durante este. Sin embargo, el beneficio máximo de añadir un taxano se encuentra en las pacientes que presentan una buena respuesta inicial a las antraciclinas. Así, en las pacientes sin respuesta parece que el taxano secuencial no aporta claro beneficio (84).

Tratamiento adicional tras cirugía

Todas las pacientes con tumores hormonosensibles deben de recibir tratamiento hormonal de forma similar al tratamiento adyuvante estándar y con las mismas indicaciones.

El tratamiento con quimioterapia posterior a la cirugía aún no está establecido correctamente con evidencia científica. Las pacientes que no alcanzan RPc en mama y axila tras tratamiento neoadyuvante deberán ser valoradas como candidatas a inclusión en ensayos clínicos que intenten responder esta cuestión.

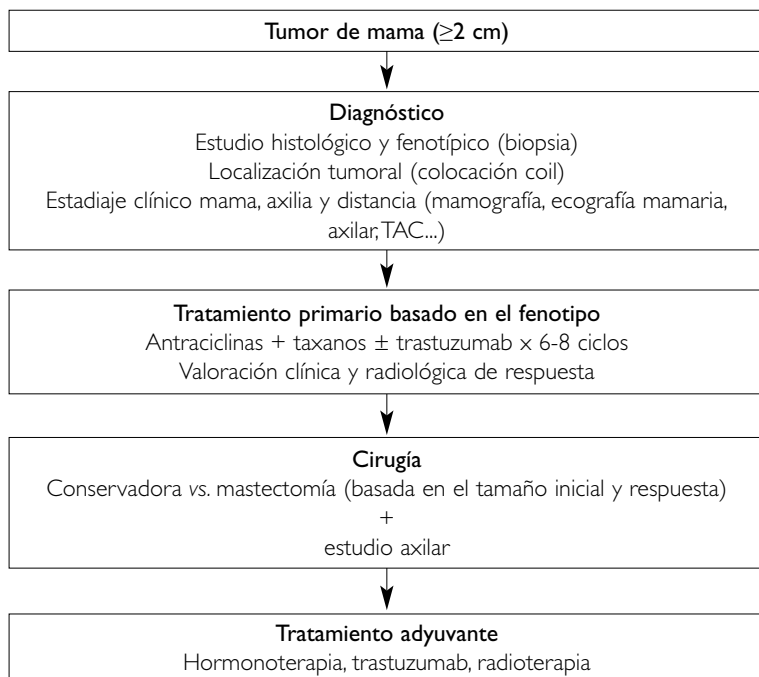
Tratamiento hormonal neoadyuvante

A pesar de que la mayoría de estudios utilizando tratamiento sistémico primario se han realizado con quimioterapia, el tratamiento hormonal puede ser una opción válida en mujeres postmenopáusicas con positividad para los receptores hormonales. El tratamiento hormonal ofrece como ventajas sobre la quimioterapia la posibilidad de mantener el tratamiento durante el periodo quirúrgico, permite tratar pacientes no subsidiarias de quimioterapia por edad o comorbilidad, así como seleccionar el tratamiento adyuvante más adecuado en función de la respuesta. El letrozol, administrado en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos produce un porcentaje de respuestas (RC + RP) del 55%, permitiendo cirugía conservadora en un 70% de pacientes consideradas candidatas a mastectomía de inicio (74). Un estudio en pacientes postmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos aleatorizó a recibir quimioterapia neoadyuvante con adriamicina y paclitaxel, anastrozol o exemestano. Se observó equivalencia tanto en respuestas objetivas (76, 76 y 81%, respectivamente), como en porcentajes de cirugía conservadoras (24, 30 y 34%, respectivamente), con supervivencias libre de enfermedad a 3 años equivalentes (75).

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

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

5.5. ALGORITMO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE CÁNCER DE MAMA



6. ESTADIOS AVANZADOS-RECURRENTES

6.1. DEFINICIONES DE SITUACIONES CLÍNICAS

Recidiva local

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

Recurrencia local tras tratamiento conservador

El tratamiento más habitual es la mastectomía. No obstante, en casos seleccionados se puede plantear una nueva tumorectomía y valoración de estrategias de reirradiación parcial de la mama (85).

En caso de recidiva local de gran tamaño, de rápido crecimiento es recomendable el inicio de tratamiento sistémico y en caso de respuesta plantear una posterior cirugía radical (86).

Recurrencia local tras mastectomía

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

Recidiva locorregional

Es la reaparición de la neoplasia en los ganglios de las cadenas axilar, supraclavicular y mamaria interna. Es recomendable la confirmación histológica y al igual que en las recidivas locales, realizar un estudio de extensión para descartar afectación a distancia. Esta situación es de pronóstico más ominoso que las recidivas locales, aunque algunas pacientes (especialmente las NO al diagnóstico) pueden tener una excelente evolución con tratamiento local de rescate.

Si la recidiva axilar es abordable quirúrgicamente, se realizará la extirpación quirúrgica, seguida de radioterapia axilar, supraclavicular y del lecho de mastectomía en caso de no haberse administrado radioterapia previamente; en caso de radioterapia previa se debe valorar la posibilidad de reirradiación, sobre todo si el intervalo libre de recidiva tras la misma ha sido prolongado (87). En caso de recidivas axilares no abordables con cirugía se recomienda tratamiento sistémico y posterior valoración en función de la respuesta de cirugía de rescate.

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

Recidiva sistémica

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

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

Tabla XII
Categorías de riesgo en mujeres con cáncer de mama metastásico

	Bajo riesgo	Alto riesgo
Presencia de receptores hormonales	Sí	No
Sobreexpresión de HER2 neu	No	Sí
Intervalo libre de enfermedad	Mayor de 2 años	Menor de 2 años
Número de metástasis	Bajo	Alto
Localización de las metástasis	Hueso, partes blandas	Visceral
Afectación de órganos vitales	No	Sí

6.2. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Una vez detectada la presencia de metástasis se debe realizar una evaluación clínica completa, realizar estudio de imagen (preferiblemente con TAC y gammagrafía ósea) para determinar localización y extensión de la enfermedad, determinar los factores pronósticos tumorales (receptores hormonales y HER2) en la biopsia al diagnóstico. En lo posible se recomienda efectuar biopsia para evaluación histológica en inmunohistoquímica en las localizaciones a la recaída.

En función de estos factores (receptores hormonales y HER2, extensión y localización de las metástasis, intervalo libre de enfermedad y edad de la paciente) se clasifica a las pacientes en grupos de riesgo (tabla XII).

6.3. TRATAMIENTO HORMONAL

Las mujeres con criterios de bajo riesgo son candidatas a un tratamiento hormonal, dada la baja toxicidad y elevada probabilidad de respuesta, a menudo de larga duración. La respuesta a una primera manipulación hormonal tiene un importante valor predictivo de respuesta a sucesivas líneas hormonales, de manera que aquellas enfermas que responden a una primera línea tienen mayores posibilidades de responder a una segunda e incluso a una tercera manipulación hormonal, mientras que la falta de respuesta a la primera hace poco probable la respuesta a sucesivas líneas. Al igual que en adyuvancia se distinguirá entre mujeres pre y postmenopáusicas.

6.3.1. Tratamiento hormonal en mujeres premenopáusicas

Los resultados en primera línea de tratamiento hormonal conseguidos con tamoxifeno en comparación con ablación ovárica (quirúrgica, radioterápica o farmacológica) son equivalentes, con porcentajes de respuesta en torno al 25%. La combinación de ambos tratamientos es superior en respuestas globales y supervivencia, y así debe considerarse la primera línea de tratamiento en mujeres que no hayan recibido tamoxifeno o que no lo hayan recibido durante el último año (88).

Dados los resultados obtenidos por los inhibidores de aromataza en mujeres postmenopáusicas, se ha investigado su papel en mujeres premenopáusicas asociados a ablación ovárica. A pesar de su menor experiencia de uso en este contexto, podría ser una opción alternativa en mujeres con contraindicación para recibir tamoxifeno o tras progresión al mismo.

6.3.2. Tratamiento hormonal en mujeres postmenopáusicas

Los *inhibidores de aromataza* (no esteroideos: anastrozol y letrozol; esteroideos: exemestano) son considerados el tratamiento de primera línea en cáncer de mama avanzado. Los tres fármacos han demostrado una mayor actividad que el tamoxifeno, tanto en respuesta global, beneficio clínico, tiempo hasta la progresión y perfil de toxicidad (89, 90). No existen datos suficientes para apoyar la utilización de un inhibidor de aromataza sobre otro. Se dispone únicamente de los datos de un estudio fase III que compara letrozol y anastrozol tras fracaso a tamoxifeno. Aunque el porcentaje de respuestas fue superior en la rama de letrozol (19% vs. 12%), no se objetivaron diferencias en tiempo hasta la progresión y supervivencia (7).

El antagonista puro del receptor estrogénico fulvestrant ha sido comparado con anastrozol tras progresión a tamoxifeno, y con exemestano tras progresión a un inhibidor de aromataza no esteroideo, no objetivándose diferencias en porcentaje de respuestas ni tiempo hasta la progresión (91, 92). Por lo tanto, en caso de progresión al utilizar un inhibidor de aromataza, se puede utilizar un inhibidor de aromataza de otra clase (esteroideo si previamente se utilizó un no esteroideo y viceversa) o administrar tratamiento con un antiestrógeno puro (fulvestrant) (93).

En los casos de pacientes con tumores hormonosensibles y sobreexpresión de HER2 la asociación de trastuzumab y anastrozol es superior en porcentaje de respuestas y tiempo hasta la progresión frente a anastrozol, siendo por tanto el régimen de elección.

6.3.3. Tratamiento con quimioterapia

Las mujeres con enfermedad de alto riesgo deben recibir tratamiento con quimioterapia. La poliquimioterapia obtiene sobre la administración de monoterapia secuencial mayor porcentaje de respuestas y tiempo hasta la progresión y con algunas combinaciones un incremento discreto en la supervivencia global a expensas de una mayor toxicidad (94). De este modo, se recomienda la administración de fármacos en monoterapia de manera secuencial, reservando la poliquimioterapia para casos de enfermedad agresiva sintomática en la que se pretenda, a través de una respuesta más rápida, un mejor control sintomático.

La *elección de los fármacos* dependerá de su perfil de toxicidad, de la situación de la paciente y del esquema utilizado en adyuvancia. En pacientes que hayan recibido *antraciclinas* en adyuvancia y en las que tiempo hasta la recaída sea inferior a un año, se recomienda la utilización de taxanos, en monoterapia o en combinación. En caso de recidivas tardías tras tratamiento previo con antraciclinas o ausencia de tratamiento previo con antraciclinas en adyuvancia, tanto los taxanos como las antraciclinas, en monoterapia o en combinación son opciones válidas. La *capecitabina*, *gemcitabina* y *vinorelbina* son opciones adecuadas en segunda y sucesivas líneas en monoterapia, asociadas a antraciclinas y taxanos o asociadas entre ellas.

Esquemas con antraciclinas

La *adriamicina* y la *epirubicina* obtienen un porcentaje de respuestas en monoterapia entre el 35% y el 50% (95). En combinación formando parte de los regímenes FAC, FEC o AC se incrementa el porcentaje de respuestas hasta el 75% habiendo demostrado un beneficio en porcentaje de respuestas y supervivencia frente a regímenes clásicos como el CMF (tabla XIII) (96). Las *antraciclinas liposomales* tienen eficacia similar a las antraciclinas convencionales con menor toxicidad cardíaca siendo por

Tabla XIII

Esquemas de quimioterapia con antraciclinas en monoterapia y combinación

Antraciclinas en monoterapia	
Doxorubicina 60-75 mg/m ² día 1 cada 21 días (12)	
Epirubicina 75-100 mg/m ² día 1 cada 21 días (15)	
Doxorubicina liposomal 75 mg/m ² día 1 cada 21 días (16)	
Doxorubicina liposomal pegilada 50 mg/m ² día 1 cada 28 días (14)	
Antraciclinas en combinación	
FEC 75/100 (17)	FAC (18)
Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1	Ciclofosfamida 500 mg/m ² día 1
Epirubicina 75-100 mg/m ² día 1	Adriamicina 50 mg/m ² día 1
5-fluorouracilo 600 mg/m ² día 1	5-fluorouracilo 100 mg/m ² día 1
<i>Repetir cada 21 días</i>	<i>Repetir cada 21 días</i>
EC (15)	AC (19)
Epirubicina 90 mg/m ² día 1	Adriamicina 60 mg/m ² día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1	Ciclofosfamida 600 mg/m ² día 1
<i>Repetir cada 21 días</i>	<i>Repetir cada 21 días</i>

tanto una alternativa útil en pacientes con patología cardiaca o en aquellas que han recibido dosis acumulativas limitantes (97).

Esquemas con taxanos (tabla XIV)

El *docetaxel* consigue porcentajes de respuestas de entre el 35 y el 60%. Se puede administrar semanalmente (30-35 mg/m²) o trisemanal (75-100 mg/m²), con eficacia similar y diferente perfil de toxicidad (más toxicidad hematológica con pauta trisemanal pero menor toxicidad ungueal y lagrimeo que pauta semanal) (98). El *paclitaxel* es más activo administrado semanalmente (80-100 mg/m²) que cada 21 días (175 mg/m²) obteniendo en primera línea porcentajes de respuesta del 42% (99).

Tabla XIV

Esquemas de quimioterapia con taxanos en monoterapia

Docetaxel	Paclitaxel
Docetaxel semanal 30-35 mg/m ²	Paclitaxel semanal 80-100 mg/m ²
Docetaxel trisemanal 100 mg/m ²	Paclitaxel trisemanal 175 mg/m ²

Los esquemas trisemanales de paclitaxel y docetaxel han sido comparados en un estudio fase III demostrándose superioridad de docetaxel en tiempo hasta la progresión y supervivencia global. No obstante, estos resultados hay que interpretarlos con precaución dado que falta por comparar el esquema semanal de paclitaxel, que ha demostrado superioridad frente a la pauta trisemanal (100).

Capecitabina, vinorelbina y gemcitabina (tabla XV)

La *capecitabina* es un profármaco oral del 5-fluorouracilo de administración oral con tasas de respuesta en monoterapia entre el 15% y el 28% en pacientes que han recibido taxanos y antraciclinas (101).

La *vinorelbina* es un alcaloide de la vinca que se puede administrar tanto vía iv (25-30 mg/m²) o vía oral (60-80 mg/m²) semanalmente. En pacientes politratadas obtiene porcentajes de respuesta de hasta un 55% (102, 103).

La *gemcitabina* tiene escasa actividad en monoterapia con porcentaje de respuesta de un 20% en pacientes politratadas siendo especialmente útil en combinación con taxanos y vinorelbina (104).

Combinación de antraciclinas y taxanos (tabla XVI)

La combinación de *adriamicina* y *paclitaxel* presenta un porcentaje de respuestas de hasta un 68% (105, 106). Salvo un estudio, el resto no han mostrado un beneficio en tiempo hasta la progresión y supervivencia global a favor de la combinación teniendo la contrapartida de un incremento significativo de la toxicidad cardiaca (106).

Tabla XV
Esquemas de monoquimioterapia con capecitabina, vinorelbina y gemcitabina

Capecitabina 1.000-1.250 mg/m ² vo cada 12 horas durante 14 días cada 21 días (23)
Vinorelbina 25-30 mg/m ² iv semanal (25)
Vinorelbina 60-80 mg/m ² vo semanal (26)
Gemcitabina 1.000-1.250 mg/m ² días 1, 8, 15 cada 28 días (27)

Tabla XVI
Esquemas con antracilinas y taxanos

Docetaxel	Paclitaxel
Docetaxel 75 mg/m ² Adriamicina 50 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg/m ²	Paclitaxel 175 mg/m ² Adriamicina 60 mg/m ²
Docetaxel 75 mg/m ² Adriamicina 50 mg/m ²	

Los esquemas con *adriamicina* y *docetaxel* obtienen de modo más uniforme un beneficio en porcentaje de respuestas y tiempo hasta la progresión respecto a esquemas con antracilinas y en algún estudio un incremento en supervivencia global (107, 108). El metaanálisis Cochrane también otorga ventaja a la combinación de antracilinas y taxanos (109). A pesar de este beneficio en términos de respuesta, la combinación presenta un incremento notable en toxicidad, fundamentalmente hematológica por lo que salvo casos de enfermedad agresiva, sintomática en los que se pretenda conseguir respuestas rápidas se recomienda su administración de manera secuencial.

Combinaciones de taxanos y otros fármacos (tabla XVII)

La asociación de *docetaxel-capecitabina* ofrece un aumento del porcentaje de respuestas, tiempo hasta la progresión y supervivencia global frente a docetaxel en monoterapia (110). A pesar de esta actividad, presenta importante toxicidad que obliga a reducir dosis con frecuencia lo que limita la utilización de este esquema. La combinación de *paclitaxel* y *capecitabina* obtiene porcentajes de respuestas de hasta un 59% incluso en pacientes pretratadas con un taxano administrado trisemanal (111, 112).

Los fármacos *vinorelbina* y *paclitaxel* han sido combinados obteniendo un porcentaje de respuestas de un 46% de respuestas en pacientes previamente expuestas a antracilinas (113).

En la misma población de pacientes la administración quincenal de *docetaxel* y *vinorelbina* obtiene similar porcentaje de respuestas (45%) con una toxicidad asumible, fundamentalmente hematológica (114).

Tabla XVII
Combinaciones de taxanos y otros fármacos

Paclitaxel	Docetaxel
Paclitaxel 175 mg/m ² día 1 Capecitabina 2.500 mg/m ² días 1-14 Cada 21 días (36)	Docetaxel 75 mg/m ² día 1 Capecitabina 2.500 mg/m ² días 1-14 Cada 21 días (34)
Paclitaxel 80 mg/m ² días 1 y 8 Capecitabina 1.650 mg/m ² días 1-14 Cada 21 días (35)	Docetaxel 60 mg/m ² día 1 Vinorelbina 25 mg/m ² día 1 Cada 14 días (38)
Paclitaxel 135 mg/m ² día 1 Vinorelbina 30 mg/m ² día 1 Cada 21 días (37)	Docetaxel 75 mg/m ² día 1 Gemcitabina 1.000 mg/m ² días 1 y 8 Cada 21 días (41)
Paclitaxel 175 mg/m ² día 1 Gemcitabina 1.250 mg/m ² días 1 y 8 Cada 21 días (39)	Docetaxel 65 mg/m ² día 1 Gemcitabina 2.500 mg/m ² día 1 Cada 14 días (42)
Paclitaxel 150 mg/m ² día 1 Gemcitabina 2.500 mg/m ² día 1 Cada 14 días (40)	

La administración trisemanal de *paclitaxel-gemcitabina* ofrece un incremento en porcentaje de respuestas (41,4% vs. 26,2%), tiempo hasta la progresión (6,14 vs. 3,98 meses) y supervivencia global (18,6 vs. 15,8 meses) frente a la administración de paclitaxel en pacientes previamente tratadas con antraciclinas (115). En primera línea esta combinación administrada de manera quincenal alcanza porcentaje de respuesta de hasta un 71% con una mediana de tiempo hasta la progresión de hasta 16,6 meses (116). Del mismo modo la asociación de *docetaxel* y *gemcitabina* tanto trisemanal como quincenal alcanza porcentaje de respuestas de un 36% en segunda línea y de hasta un 71% en primera línea (117, 118).

Combinaciones sin antraciclinas ni taxanos (tabla XVIII)

En pacientes previamente tratadas con antraciclinas y taxanos la combinación de *vinorelbina* y *gemcitabina* incrementa el porcentaje de respuestas y tiempo hasta la progresión respecto a vinorelbina en monoterapia sin incremento de supervivencia global (119). La administración quincenal de vinorelbina y gemcitabina en primera línea alcanza una tasa

Tabla XVIII
Combinaciones sin antraciclinas ni taxanos

Vinorelbina 30 mg/m ² días 1 y 8 Gemcitabina 1.250 mg/m ² días 1 y 8 Repetir cada 21 días (43)	Vinorelbina 30 mg/m ² día 1 Gemcitabina 2.500 mg/m ² día 1 Repetir cada 14 días (44)
Vinorelbina 25 mg/m ² días 1 y 8 Capecitabina 1.000 mg/m ² /12 h x 14 días Repetir cada 21 días (45)	Gemcitabina 1.000 mg/m ² días 1 y 8 Capecitabina 830 mg/m ² /12 h x 14 días Repetir cada 21 días (46)

de respuesta del 52% con una toxicidad manejable, fundamentalmente hematológica (120).

El doblete *vinorelbina-capecitabina* ofrece igualmente porcentaje de respuestas de hasta un 55% en pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos (121). Resultados similares presenta la combinación de *gemcitabina* y *capecitabina*, con porcentaje de respuestas del 54% y una mediana de tiempo hasta la progresión de 11,2 meses.

6.3.4. Tratamiento antiangiogénico

Al igual que en otros tumores sólidos la angiogénesis está implicada en la patogenia del cáncer y en el desarrollo de metástasis. El único antiangiogénico aprobado hasta la fecha para el cáncer de mama es el *bevacizumab*, un anticuerpo monoclonal anti VEGF-A. Los dos estudios positivos en combinación son con taxanos en primera línea de tratamiento (ver tabla XIX). El estudio ECOG 2100 comparó paclitaxel semanal vs. la combinación de paclitaxel y bevacizumab obteniendo un incremento en porcentaje de respuestas (21,2% vs. 36,9%) y en tiempo hasta la progresión (5,9 vs. 11,8 meses) sin aumento de supervivencia global (122). El segundo estudio presentado recientemente compara docetaxel trisemanal con docetaxel trisemanal y bevacizumab a dosis altas (15 mg/kg) o bajas (7,5 mg/kg) trisemanal. El porcentaje de respuestas se incrementa al añadir bevacizumab (63,1% y 55,2% con dosis altas y bajas respectivamente frente al 44,4% con docetaxel + placebo). Igualmente se consiguió un incremento en la mediana de supervivencia libre de progresión (8,8 meses con dosis altas, 8,7 meses con dosis bajas frente a 8 meses para placebo) con una HR para supervivencia libre de progresión

Tabla XIX
Esquemas de quimioterapia con bevacizumab

Bevacizumab 10 mg/kg cada 14 días
Paclitaxel 90 mg/m ² días 1, 8, 15 cada 28 días
Bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días
Docetaxel 100 mg/m ² día 1 cada 21 días

para las dosis bajas de 0,79; $p=0,0318$ y de 0,72, $p=0,0099$ para las dosis altas. No hay datos maduros de supervivencia global (123).

6.4. TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD AVANZADA HER2 POSITIVA

Está claro que las pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2/neu se benefician del tratamiento con trastuzumab, bien en monoterapia o en combinación: incremento en porcentaje de respuestas, aumento del tiempo hasta la progresión, y en algún estudio, mayor supervivencia. Trastuzumab se ha asociado a taxanos, tanto en monoterapia (124-126) como con poliquimioterapia asociado a sales de platino (127, 128). Así mismo, se ha comprobado beneficio al combinarlo con vinorelbina (129), gemcitabina (130) y capecitabina (131).

El riesgo de cardiotoxicidad de la terapia con antraciclinas asociadas a trastuzumab desaconseja su uso, salvo quizá para el caso de las antraciclinas liposomales.

En relación con la terapia en sucesivas líneas, un importante aspecto pendiente de aclaración es si tras la progresión tumoral a un esquema de quimioterapia y trastuzumab se debe mantener la terapia con este fármaco cambiando únicamente el agente/esquema citotóxico. En el único estudio prospectivo realizado, la asociación de trastuzumab con capecitabina se observó un incremento en porcentaje de respuestas (48% vs. 27%, $p=0,01$), tiempo hasta la progresión (8,2 vs. 5,6 meses; $p=0,03$) y una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, al incremento de la supervivencia global (25,5 vs. 20,4 meses) (131).

Tabla XX
Esquemas de tratamiento en cáncer de mama metastásica HER2 positivo

Esquemas con trastuzumab	
Trastuzumab 4 mg/kg (dosis de carga), seguido de 2 mg/kg semanal o bien trastuzumab 8 mg/kg, dosis de carga, seguido de 6 mg/kg cada 3 semana	
<i>Asociado a uno de los siguientes:</i>	
Paclitaxel 80-100 mg/m ² semanal (124)	Docetaxel 100 mg/m ² cada 21 días (125)
Docetaxel 35 mg/m ² semanal (126)	Vinorelbina 25-30 mg/m ² semanal (129)
Capecitabina 1.250 mg/m ² cada 12 horas oral x 14 días cada 21 días (131)	Gemcitabina 1.200 mg/m ² días 1 y 8 cada 21 días (130)
Carboplatino AUC 2 semanal	Docetaxel 75 mg/m ² cada 21 días
Paclitaxel 60 mg/m ² semanal (127)	Carboplatino AUC 6 cada 21 días (128)
Docetaxel 75 mg/m ² cada 21 días	
Cisplatino 75 mg/m ²	
Esquemas con lapatinib	
Lapatinib 1.250 mg/día oral (separada 1 h de las comidas)	
<i>Asociado a</i>	
Capecitabina 1.000 mg/m ² cada 12 horas oral x 14 días cada 21 días (132)	

Lapatinib, un inhibidor tirosinquinasa dual que actúa contra EGFR y HER2, es eficaz en pacientes pretratadas con antraciclinas, taxanos y trastuzumab. En el único estudio fase III publicado hasta la fecha, se aleatorizaron 324 mujeres con cáncer de mama metastásico con HER2 positivo a recibir capecitabina + trastuzumab, frente a capecitabina sola. En el análisis se observó que en el brazo de la asociación se obtenía un incremento en el tiempo hasta la progresión estadísticamente significativo (8,4 vs. 4,4 meses; HR 0,49; p<0,001) (133). Por tanto, en aquellas pacientes que han progresado a antraciclinas y taxanos, y que han recibido al menos 1 línea de tratamiento con trastuzumab, podría ser una opción válida el utilizar lapatinib + capecitabina.

Las posibilidades de tratamiento se reflejan en la tabla XX.

6.4.1. Manejo de cardiotoxicidad por trastuzumab

Ya desde los primeros estudios con trastuzumab se ha observado una mayor incidencia de cardiotoxicidad en aquellas pacientes que recibían el

anticuerpo monoclonal (132). La forma de presentación más habitual ha sido un descenso asintomático de la FEVI, que revierte con la interrupción del tratamiento. En los ensayos realizados en adyuvancia se detectó una disminución de FEVI asintomática hasta en un 10% de las pacientes que recibieron trastuzumab (3% en el estudio HERA; 18% en el estudio BCIRG 006). La incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva (grados III y IV de la NYHA) en las pacientes con el anticuerpo monoclonal es mucho menor: 0,4-3% (134).

A falta de aclaración definitiva, se piensa que puede relacionarse con destrucción directa de miocardiocitos (probablemente inmune); alteración de las señales normales en la vía de HER2 dentro de las células cardiacas; o interferencia en el crecimiento y supervivencia celular.

La cardiotoxicidad se ve potenciada con el uso previo o simultáneo de antraciclinas. Se ha estudiado la asociación del anticuerpo con antraciclinas menos cardiotoxícas, como pueden ser la epirubicina o las antraciclinas liposomales. En los resultados preliminares de un estudio fase I en el que se asociaba epirubicina con ciclofosfámid y trastuzumab, no se observó toxicidad dosis-limitante (135). En un estudio fase II en el que se combinaba una antraciclina liposómica con paclitaxel y trastuzumab, no se detectó cardiotoxicidad asociada (136).

Evaluación y manejo

Según se muestra en las figuras 1 y 2 se deberá de realizar un estudio de la FEVI basal (bien con ecocardiograma o ventriculografía isotópica) a todas las pacientes que vayan a recibir tratamiento con trastuzumab. Seguirá luego monitorización durante el transcurso de la terapia a intervalos aproximadamente trimestrales.

En caso de coexistencia de factores de riesgo o antecedentes de cardiopatía o bien ante la objetivación de un descenso de FEVI, o aparición de insuficiencia cardiaca deberá solicitarse valoración y manejo del servicio de cardiología.

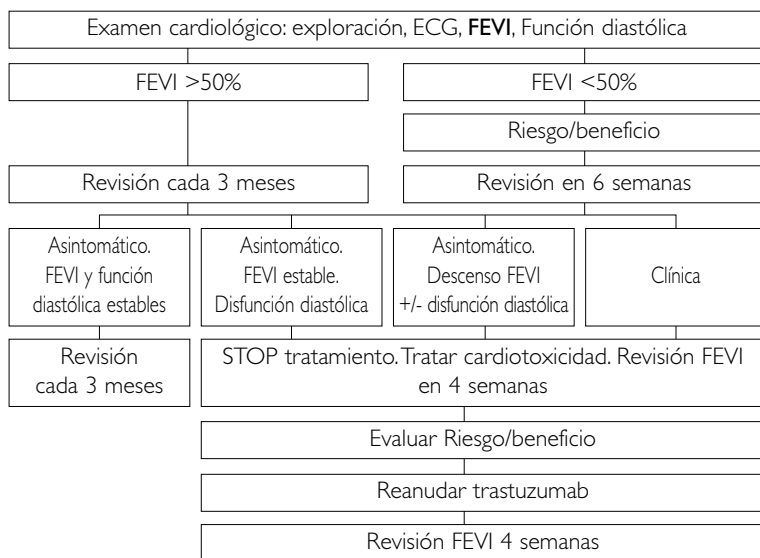


Figura 1. Algoritmo 1. Manejo de toxicidad (1.ª parte) (137).

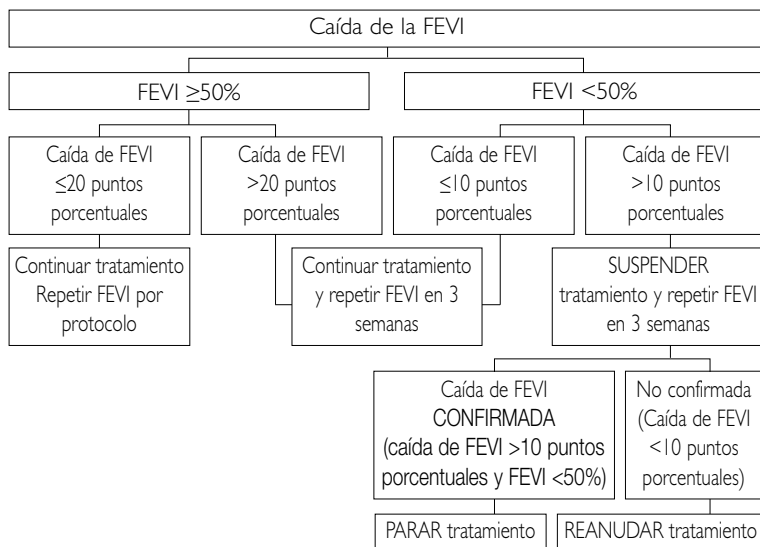


Figura 2. Algoritmo 2. Manejo de toxicidad (2.ª parte) (137).

6.4.2. Tratamientos complementarios o de soporte

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

En casos seleccionados, la *cirugía*: pleurodesis en derrames pleurales recidivantes, toracotomía en resección de metástasis pulmonar única, mastectomía de limpieza en tumores ulcerados y cirugía ortopédica en casos de fracturas patológica. Pueden contemplarse también opciones de terapia local más recientes pero potencialmente eficaces con un coste de toxicidad bajo como: radioablación (hígado, pulmón), o radiocirugía de metástasis cerebral única.

Los *bifosfonatos* (ácido zoledrónico), además de su papel en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, han demostrado reducir el dolor óseo, la incidencia de complicaciones óseas y mejora la supervivencia libre de progresión ósea por lo que están indicados en mujeres con afectación ósea por cáncer de mama, esperanza de vida superior a 3 meses y creatinina inferior a 3 mg/dl (138). Se recomienda añadir tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D. Debido a la descripción en los últimos años de la aparición de osteonecrosis de mandíbula asociada a bifosfonatos se recomienda realizar una exploración dental previa al comienzo de los mismos, evitar manipulaciones dentarias durante el tratamiento y mantener una higiene dental adecuada (139).

7. SEGUIMIENTO

Históricamente, el control médico tras el tratamiento del cáncer de mama incluía de manera habitual anamnesis y examen físico, hemograma completo, perfil bioquímico, marcadores tumorales, mamografías, radiografía de tórax y en ocasiones ecografía abdominopélvica y gammagrafía ósea. El uso de este seguimiento intensivo se basaba en la presunción de que la detección temprana de la recurrencia de la enfermedad podría ofrecer la posibilidad de curación o al menos una mejoría en la supervivencia y en la calidad de vida. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que este seguimiento intensivo no tiene impacto significativo en la calidad de vida ni en la supervivencia global, por lo que no guarda una buena relación costeeffectividad. Del mismo modo, no está justificado el seguimiento endometrial mediante ecografía transvaginal en mujeres sometidas a tratamiento adyuvante con tamoxifeno, que quedaría reservada para aquellas pacientes que desarrollan metrorragia.

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

- Anamnesis y exploración física cada 3-6 meses durante 3 años, y luego cada 6-12 meses durante 2 años más y luego anualmente.
- Mamografía anual, y adicionalmente, a los 6 meses tras la radioterapia en mujeres que reciben tratamiento conservador.

Tabla XXI
Esquema de seguimiento en cáncer de mama

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

- Exploración ginecológica anual en mujeres con útero intacto, el intervalo puede ser más largo en mujeres sometidas a histerectomía total.

Debe valorarse los antecedentes oncológicos familiares y personales de cara a remitir a **consulta de cáncer familiar** (tabla XXII). Se consideran para ello familiares de 1.^{er}, 2.^o y 3.^{er} grado por una misma rama familiar. Se evaluará la existencia de factores de alto riesgo (un solo criterio es suficiente para derivar a la Ud. de Cáncer Familiar mediante PIC.) o de riesgo intermedio (recomendación de iniciar *screening* mediante controles ginecológicos y mamografías 5-10 años antes que el caso más joven diagnosticado o desde los 35 años). El cáncer de mama bilateral equivale a un diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años.

Tabla XXII
Criterios de remisión a consulta de cáncer hereditario

	Criterios clínicos de cáncer de mama hereditario/familiar
Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Un caso de cáncer menor o igual a 40 años • Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en el mismo individuo • Dos o más casos de cáncer de mama, uno de los cuales es menor de 50 años o bilateral • Un caso de cáncer de mama menor o igual a 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiar de 1.^{er} o 2.^o grado • Tres casos de cáncer de mama y ovario (al menos un caso de ovario) en familiares de 1.^{er} o 2.^o grado • Dos casos de cáncer de ovario en familiares de 1.^{er} o 2.^o grado • Un caso de cáncer de mama en el varón y familiar de 1.^{er} o 2.^o grado con cáncer de mama u ovario
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • Familiares de primer grado de dos mujeres con cáncer de mama con parentesco de primer o segundo grado con la suma de sus edades ≤ 118 años y sin cumplir criterios de alto riesgo • Familiares de primer grado de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama entre 30 y 50 años sin otra historia familiar de cáncer de mama • Familiares de primer grado de mujeres con cáncer de mama bilateral por encima de 40 años sin otra historia familiar de cáncer de mama

8. APÉNDICE

Clasificación TNM de la UICC versión 2002

Tumor primario (T)

- Tx** El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0** No evidencia de tumor primario.
- Tis** Carcinoma *in situ* (carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobulillar *in situ*, enfermedad de Paget del pezón sin carcinoma asociado. Nota: la enfermedad de Paget con carcinoma asociado se clasifica de acuerdo con el tamaño del tumor).
- T1** Tumor de 2 cm o menos de dimensión mayor:
- T1mic** Microinvasión de 0,1 cm o menos de dimensión máxima.
 - T1a** Tumor de más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm de dimensión máxima.
 - T1b** Tumor de más de 0,5 cm pero no más de 1 cm de máxima dimensión.
 - T1c** Tumor de más de 1 cm pero no más de 2 cm de máxima dimensión.
- T2** Tumor de más de 2 cm pero no más de 5 cm de máxima dimensión.
- T3** Tumor de más de 5 cm de máxima dimensión.
- T4** Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel.
- T4a** Extensión a pared torácica (no se incluye el músculo pectoral).
 - T4b** Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama.
 - T4c** T4a + T4b.
 - T4d** Carcinoma inflamatorio.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- Nx** No pueden evaluarse (por ejemplo, previamente resecados).
- N0** No metástasis en ganglios regionales.
- N1** Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles.

- N2** Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos o adheridos entre sí, o en ganglios de la mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes^a (en ausencia de metástasis axilares clínicamente evidentes).
- N2a** Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
- N2b** Metástasis únicamente en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes^a (en ausencia de metástasis axilares clínicamente evidentes).
- N3** Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales, o en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes^a asociadas a metástasis en ganglios axilares clínicamente aparentes^a, o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin simultánea afectación de ganglios axilares y/o de cadena mamaria interna.
- N3a** Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales y ganglios axilares.
- N3b** Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios axilares.
- N3c** Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

Ganglios linfáticos regionales (pN)

- pNx** No pueden evaluarse (por ejemplo, previamente resecados o no realizada linfadenectomía).
- pN0** No afectación histológica, no examen adicional para células tumorales aisladas (CTA)^b.
- pN0 (i-)** No afectación histológica, inmunohistoquímica (IHQ) negativa.
- pN0 (i+)** No afectación histológica, IHQ positiva pero sin acúmulos celulares mayores de 0,2 mm.
- pN0 (mol-)** No metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)^c.
- pN0 (mol+)** No metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)^c.
- pN1 mic** Micrometástasis (mayores de 0,2 mm, pero menores de 2 mm).
- pN1** Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o metástasis microscópicas en ganglios de la cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela pero no clínicamente aparentes^d.

- pN1a** Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares.
- pN1b** Metástasis microscópicas en ganglios de la cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes^d.
- pN1c** Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y en ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes^{d,e}.
- pN2** Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en ausencia de metástasis ganglionares axilares.
- pN2a** Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm).
- pN2b** Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes^a, en ausencia de ganglios axilares.
- pN3** Metástasis en 10 o más ganglios axilares; o en ganglios infraclaviculares; o en ganglios de la cadena mamaria ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de afectación de 1 o más ganglios axilares ipsilaterales; o en más de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.
- pN3a** Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales.
- pN3b** Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes^a en presencia de afectación de 1 o más ganglios axilares ipsilaterales o en más de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes.
- pN3c** Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

Metástasis distantes (M)

Mx Desconocidas.

M0 No existen.

M1 Sí existen.

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

Agrupación por estadios

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

*T1 incluye T1mic

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Estadísticas de defunciones según la causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística, 1998.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer-incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
3. Pollán M, Ramis R, Aragones N et al. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *Br Med J* 2007;7:78.
4. Pruthi S. Detection and evaluation of a palpable breast mass. *Mayo Clin Proc* 2001;76:641-7.
5. Samuels TH. Breast imaging. A look at current and future technologies. *Postgrad Med* 1998;104:97-101.
6. Bassett LW. Imaging of breast masses. *Radiol Clin of North Am* 2000;38:669-91.
7. The ACR Breast Imaging reporting and data system (BIRADS®), 4th ed. American College of Radiology (www.acr.org), 2003.
8. Baker JA, Soo MS. The evolving role of sonography in evaluating solid breast masses. *Sem Ultrasound CT MR* 2000;2:286-96.
9. Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK et al. Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnosis criteria. *Acta Radiol* 2003;44:379-86.
10. Heywang-Kobrunner SH, Bick U et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters of contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologic correlated lesions. *Eur Radiol* 2001;11:531-46.
11. Peetine S, Place R, Babu S et al. Stereotactic breast biopsy is accurate, minimally invasive, and cost effective. *Am J Surg* 1996;171:474-76.
12. Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *Am Surg* 1996;62:738-44.
13. Gordon PB, Goldenberg SL, Chan NH. Solid breast lesions: diagnosis with US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 1993;189:573-80.
14. Grases PJ, Tresserra F. Estudio anatomopatológico en patología mamaria. En: Fernández-Cid A y cols. *Mastología 2.ª ed.* Barcelona: Masson SA, 2000, p.173-80.
15. Wang S, Saboorian MH, Frenkel E et al. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. *J Clin Pathol* 2000 May;53(5):374-81.
16. Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006 Jul; 4 Suppl 3: S1-22; quiz S2 3-4.
17. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16 (suppl 1):i7-i9.
18. Sobin LH, Wittekind CH, eds. *TNM classifications of malignant tumours. UICC, International Union Against Cancer*, 6th ed. Wiley-Liss: New York, 2002.
19. Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D et al. Non-invasive breast carcinoma: Frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann Surg* 1979;189:377-82.

20. Barth A, Brenner RJ, Giuliano AE. Current management of ductal carcinoma in situ. *West J Med* 1995;163:360-6.
21. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1546-54.
22. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-52.
23. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
24. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Nat Cancer Inst* 2000;92:1143-50.
25. Lichter AS, Lippman M, Danforth DN Jr et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992;10:976-83.
26. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
27. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
28. Sadetzki S, Oberman B, Zipple D et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:480-7.
29. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
30. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94:2542-51.
31. Clark RM, Whelan T, Levine M et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1659-64.
32. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996;348:708-13.
33. Recht A, Edge SB, Solin LJ et al. Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-69.
34. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
35. Ragaz J, Jackson SM, Le N et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
36. van de Vijver M. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
37. Paik S. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-2826.

9. Bibliografia

38. Dellapasqua S, Colleoni M, Gelber RD et al. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1736-50.
39. Smith I. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer alter chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:44-2447.
40. Brufsky A. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:829-836.
41. Gnant M. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: A report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820-828.
42. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-47.
43. Kaufmann M. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: The ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 2007;26:264-2670.
44. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
45. Mouridsen HT, Giobbie-Hurder A, Mauriac L et al. BIG 1-98: A randomized double-blind phase III study evaluating letrozoles and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *SABCS 2008*, abstr 13.
46. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-2.
47. Coates A. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;48:486-492.
48. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *SABCS 2008*, abstr 15.
49. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
50. Jakesz R, *J Natl Cancer Inst*. Extended adjuvant treatment with anastrozole in postmenopausal breast cancer patients: results of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6^{***} 2007;99(24):1845-53.
51. Early Breast Cancer Trialists. Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
52. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1493-96.

53. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:602-11.
54. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.
55. Gianni L, Baselga J, Eiermann W et al. European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide methotrexate and fluorouracil (CMF). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (abstr 513).
56. Martín M, Pienkoski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;351:2302-13.
57. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Five years analysis of the PACS 01 trial : 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88: Abst 27.
58. de Laurentiis M. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44-53.
59. Bang SM, Heo DS, Lee KH et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89: 2521-2526.
60. Martín M, Pienkoski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;351:2302-13.
61. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC pacs 01 trial. *J Clin Oncol* 2006;5664-5671.
62. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer comparing 6 cycles of FEC versus 4 cycles of FEC followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim analysis of GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 94(suppl 1):S20. Abstract 39.
63. Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leucemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-9.
64. Jones SE, Savin MA, Holmes FA et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2006;5381-5387.
65. Sparano J, Wang M, Martino M et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-1671.
66. Loesch DM, Greco F, O'Shaughnessy J. A randomized, multicenter phase II trial comparing doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel or doxorubicin + paclitaxel followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for high-risk breast cancer. *ASCO* 2007; a 517.

9. Bibliografia

67. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jan 15;95(2):142-53.
68. Wesolowski R, Budd GT. Neoadjuvant therapy for breast cancer: assessing treatment progress and managing poor responders. *Curr Oncol Rep* 2009 Jan;11(1):37-44.
69. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer: Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2008 Nov 11.
70. de Placido S, de Laurentiis M, Carlomagno C et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003 Mar;9(3):1039-46.
71. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001 Jul 15;19(14):3376-84.
72. Allred DC, Clark GM, Tandon AK et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J Clin Oncol* 1992 Apr;10(4):599-605.
73. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
74. Slamon D, Eierman W, Robert N et al. Phase III comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER 2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium 2006. Abstract 52.
75. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006 Feb 23;354(8):809-20.
76. Kauffmann M, von Minckwitz G, Bear HD et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007;18(12):1927-34.
77. Mauzoni C, Peintinger F, Wan-Kau S et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patients outcome. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2650-5.
78. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR AM J Roentgenol* 2005;184(3):868-77.
79. Pathologic Complete Response with six cycles compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol* 2005;25:2012-18.
80. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-27.
81. Guarneri V, Frassoldati A, Giovannelli S et al. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005002.
82. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. *Crit Rev Oncol hematol* 2008;66(1):31-41.

83. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumor and safety analysis. *Proc Soc Am Oncol* 2007; Vol 25: 18s (abstract 532).
84. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(8):542-51.
85. Hannoun-Levi JM, Houvenaeghel G, Ellis S et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1385-1392.
86. Takahashi M, Suzuki H. Local recurrence after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer* 1996;3:135-9.
87. Halverson KS, Perez CA, Kuske RE et al. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:851-8.
88. Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today?. *The Oncologist* 2004;9:507-17.
89. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y et al. Superior efficacy of letrozole (femara) versus tamoxifen as firstline therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
90. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4883-90.
91. Osborne CK. A double blind randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant (fulvestrant) with arimidex in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:27.
92. Chia S, Gradishar W, Mauriac L et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1664-70.
93. Mackey JR et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone dependent and HER2-positive metastatic breast cancer: Abstract # 3, San Antonio Breast Cancer Symposium 2006.
94. Carrick S, Parker S, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18;(2):CD003372.
95. Sledge GW, Neuberg D et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E 1193). *J Clin Oncol* 2003;21(4):588-92.
96. Fossati R, Confalonieri C, Torri V et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31510 women. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3439-60.
97. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):440-9.

9. Bibliografia

98. Ford HE, Yap YS, Miles DW et al. A phase II study of weekly docetaxel in patients with anthracycline pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58(6):809-15.
99. Seidman AD, Berry D, Cirincione C et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer; with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1642-9.
100. Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5542-51.
101. Reichardt P, von Minckwitz G, Thuss-Patience PC et al. Multicenter Phase II study of oral capecitabine (xeloda) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol* 2003;14(8):1227-33.
102. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1245-52.
103. Baweja M, Suman VJ, Fitch TR et al. Phase II trial of oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in patients \geq 65 years of age: an NCCTG study. *Ann Oncol* 2006;17(4):623-9.
104. Rha SY, Moon YH, Jeung HC et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(3):215-21.
105. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3114-21.
106. Jassem J, Pieńkowski T, Plużańska A et al. Doxorubicin and paclitaxel vs fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1707-15.
107. Nabholz JM, Falkson C, Campos D et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-75.
108. Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: Results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 2005;23:7081-8.
109. Ghersi D, Wilcken N, Simes J et al. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003366.
110. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced/metastatic breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2812-23.
111. Blum JL, Dees EC, Vukelja SJ et al. Phase II trial of capecitabine and weekly paclitaxel in patients with metastatic breast cancer previously treated with every-3-week taxane therapy. *Clin Breast Cancer* 2007;7(6):46.

112. Batista N, Perez-Manga G, Constenla M et al. Phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;90(9):1740-6.
113. Martín M, Lluch A, Casado A et al. Paclitaxel plus vinorelbine: an active regimen in metastatic breast cancer patients with prior anthracycline exposure. *Ann Oncol* 2000;11:85-9.
114. Gómez-Bernal A, Cruz JJ, García-Palomo A et al. Biweekly docetaxel and vinorelbine in anthracycline resistant metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *Am J Clin Oncol* 2003;26:127-31.
115. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3950-7.
116. Colomer R, Llombart-Cussac A, Lluch A Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain. *Ann Oncol* 2004;15(2):201-6.
117. Fountzilas G, Nicolaidis C, Bafaloukos D et al. Docetaxel and gemcitabine in anthracycline-resistant advanced breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2000;18(6):503-9.
118. Pelegri A, Calvo L, Antón A et al. Docetaxel/Gemcitabine administered every other week as first-line treatment for metastatic breast cancer. Final results of a phase II trial. *Clin Breast Cancer* 2005;6:433-8.
119. Martín M, Ruiz A, Muñoz M et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8(3):219-25.
120. Colomer R, Llombart-Cussac A, Tusquets I et al. Biweekly gemcitabine plus vinorelbine in first-line metastatic breast cancer: efficacy and correlation with HER2 extracellular domain. *Clin Transl Oncol* 2006;8(12):896-902.
121. Welt A, von Minckwitz G, Oberhoff C et al. Phase I/II study of capecitabine and vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16:64-9.
122. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
123. Miles D, Chan A, Romieu G et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: AVADO. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008;(Abstr 1011).
124. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER 2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001;19:2587-95.
125. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
126. Esteva FJ, Valero V, Booser D et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-8.

9. Bibliografía

127. Burris H, Yardley D, Jones S et al. Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1621-29.
128. Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW et al. Results of two open-labeled, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2 positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:759-69.
129. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2722-30.
130. O'Shaughnessy J. Gemcitabine and trastuzumab in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30:22-6.
131. von Minckwitz G, Zielinski C, Maartense E et al. Capecitabine vs capecitabine + trastuzumab in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment. The TBP phase III study (CBG 26/BIG 3-05). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; Abstr 1025.
132. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER 2 positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
133. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shack S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Eng J Med* 2001;344:783-792.
134. Vianni GA, Afonso SL, Stefano EJ et al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2 positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007;7:153.
135. Untch M, Eidtmann H, du Bois et al. Cardiac safety of trastuzumab in combination with epirubicin and cyclophosphamide in women with metastatic breast cancer : results of a phase I trial. *Eur J Cancer* 2004;40:988-997.
136. Baselga J, Climent MA, Lluch A et al. Results of a phase II study of liposomal doxorubicin (Myocet) in combination with weekly paclitaxel and trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (LA/MBC). *EJC*. 2004;3 Suppl 2:132.
137. Guía de consenso. Estrategias para maximizar la eficacia del trastuzumab en pacientes con cardiotoxicidad asociada. Coordinadores: Martín M, Zamorano J.
138. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100(1):36-43.
139. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1658-68.



FUNDACIÓN
MUTUA MADRILEÑA

Oncosur^{***}