



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

**“EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA
EN PACIENTES GERIATRICAS EN LA UNIDAD DE
RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D. “**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN RADIONCOLOGIA**

**PRESENTA:
DR. CARLOS REYNALDO OROS LOSUNA**

**TUTOR DE TESIS: DRA. MARIA YICEL BAUTISTA HERNANDEZ
PROFESOR TITULAR: DR. MARIO ENRIQUEZ BARRERA**



MÉXICO, D.F. 25 DE JULIO DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

Tutor de tesis

Dra. María Yicel Bautista Hernández

Jefe de la Unidad de Radioterapia
Servicio de Oncología
Hospital General de México, O.D.

Profesor titular del curso

Dr. Mario Enríquez Barrera

Médico especialista en Radioncología
Adscrito a la Unidad de Radioterapia
Hospital General de México, O.D.

Dr. Carlos Reynaldo Oros Losuna

Residente de 4º año de Radioncología
Autor de tesis
Hospital General de México, O.D.

DEDICATORIAS

*A todas aquellas mujeres que luchan incansablemente contra el cáncer de
mama.....*

A mi familia; ejemplo de amor y perseverancia.....

A Tristan y Carlitos, fuente de alegría y felicidad de mi alma...

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital General de México quien me abrió las puertas para poder escribir este capítulo de mi historia: La Especialidad en Radioncología.....

A todos y cada uno de mis maestros que no sólo me enseñaron principios de Oncología y de Radioterapia, sino a ser un mejor ser humano.....

A la Dra. Yicel Bautista Hernández, quien me ha mostrado la ruta a seguir y me ha brindado su amistad incondicionalmente.....

Al Dr. Octavio Amancio quien me ayudó a poner todas mis ideas en el correcto orden.....

A Mary, por su comprensión y por haber compartido conmigo todos y cada uno de los desvelos.....

INDICE

I.	Resumen.....	6
II.	Introducción.....	8
III.	Objetivos.....	8
IV.	Justificación.....	9
V.	Antecedentes científicos.....	10
VI.	Materiales y métodos.....	34
VII.	Resultados.....	35
VIII.	Discusión.....	42
IX.	Conclusión.....	44
X.	Referencias bibliográficas.....	45
XI.	Anexos.....	53

I. RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres. Debido al incremento en la expectativa de vida, aproximadamente el 20% de los nuevos casos ocurren en mujeres de edad avanzada y su tratamiento requiere de la atención de varios detalles importantes como son las múltiples comorbilidades, un diferente perfil de riesgo-beneficio, barreras sociales de atención únicas y la mayor probabilidad del desarrollo de complicaciones asociadas al tratamiento.

Objetivos: General: Describir las características clínicas de las pacientes geriátricas con cáncer de mama tratadas en la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México. Secundarios: Describir la sobrevida global de acuerdo al estado actual y al tratamiento. Identificar la toxicidad secundaria a las distintas modalidades de tratamiento.

Materiales y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes geriátricas con cáncer de mama que recibieron tratamiento en la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México durante el periodo comprendido entre abril del 2005 a junio del 2014. Fue un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Para el análisis y procesamiento de los resultados se utilizó estadística descriptiva obteniéndose media, moda, desviación estándar y rango para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y proporciones para las cualitativas. Se reportó la sobrevida global de acuerdo al estado actual y al tratamiento mediante curvas de Kaplan Meir.

Resultados: El estudio incluyó un total de 74 pacientes, todas tenían buen estado funcional (ECOG de 0-1) y las principales comorbilidades que presentaron fueron: diabetes mellitus tipo 2 (86.5%) e hipertensión arterial sistémica (59.5%). El principal subtipo histológico fue el carcinoma ductal invasor, con localización más frecuente la mama derecha. El tipo molecular predominante fue el Luminal A, hasta un 27% de los tumores fueron de alto grado y la mayoría presentaron enfermedad localmente avanzada. En casi todas las pacientes se realizó mastectomía radical modificada. La técnica de radioterapia comúnmente empleada fue la convencional y de manera postoperatoria, con una media de dosis total de 49.5 ± 4.6 Gy, desarrollando radioepitelitis grado 1 el 79.9%. Fueron candidatas a quimioterapia 61 pacientes, presentado toxicidad grado 2, principalmente fatiga; 12 recibieron trastuzumab sin desarrollar complicaciones cardíacas y el 75.6%

utilizó terapia endocrina. La sobrevida global de acuerdo al estado actual y al tratamiento se muestra en las figuras 4 y 5.

Conclusión:

El tratamiento oncológico de las pacientes geriátricas con cáncer de mama en la Unidad de radioterapia del Hospital General de México fue bien tolerado con bajas tasas de morbilidad, al parecer las comorbilidades en este grupo de pacientes no son una barrera para que reciban el tratamiento multimodal considerado como el estándar en los otros grupos de edad.

Palabras clave: Cáncer de mama, pacientes geriátricos, tratamiento, radioterapia, quimioterapia, terapia endocrina, trastuzumab, toxicidad.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres de todo el mundo, representando el 23% (1.38 millones) de todos los nuevos casos registrados y el 14% (458,400) del total de muertes en el 2008. Cerca de la mitad de todos los casos y el 60% de las muertes estimadas ocurre en países económicamente desarrollados. ⁽¹⁾ De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) de México, en 2006 hubo 13,706 registros y en 2008, 4,858 defunciones por esta causa, lo que representó el 12.9% y 4.6%, respectivamente. ⁽²⁾

Debido al incremento en la expectativa de vida, aproximadamente el 20% de los nuevos casos ocurren en mujeres de edad avanzada y su tratamiento requiere de la atención de varios detalles importantes como son las múltiples comorbilidades, un diferente perfil de riesgo-beneficio, barreras sociales de atención únicas y la mayor probabilidad del desarrollo de complicaciones asociadas al tratamiento. ⁽³⁾

Técnicas quirúrgicas modernas conllevan un bajo riesgo para estas pacientes, debiendo ser ofrecida la cirugía conservada en casos seleccionados. De igual manera, no deben ser escatimadas la terapia sistémica y/o la radioterapia dando lugar a los esquemas considerados como el estándar y nuevas técnicas de teleterapia con plena aceptación del hipofraccionamiento y la irradiación parcial acelerada de la mama en este grupo de pacientes. ⁽⁴⁾

III. OBJETIVOS

a) Objetivo General

- Describir las características clínicas de las pacientes geriátricas con cáncer de mama tratados en la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México.

b) Objetivo secundarios

- Describir la sobrevida global de acuerdo al tratamiento en este grupo de pacientes.
- Identificar la toxicidad secundaria al tratamiento con quimioterapia, terapia blanco y radioterapia.

IV. JUSTIFICACIÓN

A medida que la edad media de la población aumenta, el cáncer de mama en las personas mayores se encuentra cada vez más en la práctica clínica y un importante porcentaje de los nuevos casos, son diagnosticados en pacientes de la tercera edad. ^(3,4)

En realidad existe una amplia variedad mundial en su incidencia, por ejemplo, en Europa representó 100 a 350 casos por 100,000 habitantes por año durante el periodo comprendido entre el 2000 al 2004. ⁽⁴⁾

Es bien aceptado que la sobrevida por cáncer de mama está influenciada por varios factores entre los que se encuentran la edad y las comorbilidades, estas, constituyen parte importante de los modelos predictivos de mortalidad. ⁽³⁾ Siempre debe de tomarse en cuenta, que el comportamiento frente a los pacientes ancianos con cáncer suele ser impulsado por la propia complejidad de esta población y las recomendaciones de tratamiento suelen ser todo un reto, ya que en la actualidad pueden no tener el suficiente nivel de evidencia, finalmente, ni siquiera el tratamiento estándar para otros grupos de edad es ofrecido en este grupo heterogéneo de pacientes. ⁽⁴⁾

Independientemente de lo anterior, la mejora en la atención médica y una mayor conciencia del estilo de vida saludable, han permitido que las mujeres mayores vivan con un mejor estado de salud, en comparación con generaciones previas. ⁽⁵⁾ La creación de nuevas herramientas que permiten la estratificación del riesgo de morbilidad en quienes reciben tratamiento oncológico y el empleo de estrategias quirúrgicas, de terapia sistémica y radioterapia modernas se han visto reflejadas en una disminución de la tasa de muerte por cáncer de mama. ^(3,4)

El terreno de la Oncogeriatría aún suele ser árido y la implementación de guías de manejo ha sido una tendencia principalmente en Europa de ahí nace la posibilidad de analizar la experiencia y los resultados obtenidos del tratamiento de los pacientes geriátricos en nuestra Institución, siendo considerado, Hospital de tercer nivel y de referencia, y cuenta con un vasto universo de recursos humanos y materiales, permitiendo en un futuro trazar la directriz a seguir y no privar del beneficio del mismo a nuestros pacientes estableciendo estrategias como en los demás grupos de edad y no sólo basadas en distintas perspectivas como la humana, psicológica y social.

III. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

MARCO TEORICO

Anatomía

La mama de la mujer se encuentra en la parte anterior del tórax superficial al músculo pectoral mayor. Se extiende desde la línea media hasta la línea axilar anterior y craneocaudalmente desde la segunda hasta la sexta costilla. La porción del cuadrante supero externo de la glándula se extiende a la región inferior de la axila y es referida como cola axilar de Spence; esta característica anatómica le permite a este cuadrante contener el mayor porcentaje del tejido total de la mama y por lo tanto la gran mayoría de los cánceres se producen en esta ubicación anatómica. ⁽⁶⁾

Los elementos que constituyen la mama son el tejido glandular, grasa, nervios, vasos sanguíneos y linfáticos. Los ligamentos de Cooper son septos fibrosos que corren desde la fascia superficial hasta la profunda dándole sostén a la misma. ⁽⁶⁾

El parénquima está constituido por lóbulos y conductos, los primeros tienen la función de producir la leche, por su parte, los conductos la transportan los productos de la lactancia hacia el pezón. La organización estructural de los conductos es tal que los conductos periféricos convergen en conductos lactíferos mayores lo cuales finalmente se comunican con el complejo pezón areola. Muchas de las neoplasias se desarrollan en la interface entre el sistema de lóbulos y conductos, región denominada unidad ducto lobulillar. ⁽⁶⁾

El drenaje linfático comienza en los espacios interlobulillares o prelobulillares y finaliza en una red subareolar de linfáticos en la piel. Es predominantemente hacia los ganglios axilares, los cuales son comúnmente descritos en tres niveles basados en la relación que existe entre las regiones ganglionares y el músculo pectoral menor. El nivel I axilar es lateral y caudal al músculo, el nivel II se encuentra por debajo de él y el nivel III, también conocido como región infraclavicular, es craneal y medial. Los ganglios axilares se continúan por debajo de la clavícula hacia los supraclaviculares, los cuales pueden estar involucrados en etapas localmente avanzadas. ⁽⁶⁾

Los linfáticos también pueden drenar directamente a los ganglios de la cadena mamaria interna (CMI) localizados intratorácicamente entre los espacios paraesternales, aproximadamente 3-4 cm laterales a la línea media. Independientemente de la localización del tumor, la axila es el sitio más común de diseminación linfática, sin

embargo, aquellas neoplasias de la región central medial y que afectan los cuadrantes inferiores drenan hacia los ganglios de la CMI. ⁽⁶⁾

Epidemiología

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres de todo el mundo, representando el 23% (1.38 millones) de todos los nuevos casos registrados y el 14% (458,400) del total de muertes en el 2008. Cerca de la mitad de todos los casos y el 60% de las muertes estimadas ocurre en países económicamente desarrollados. ⁽¹⁾

Para el año 2013, fueron estimados 232,340 nuevos casos de cáncer invasor de mama en los Estados Unidos de Norteamérica. La dramática disminución en la incidencia de esta neoplasia del casi 7% del 2002 al 2003 fue atribuida al menor uso de terapia de remplazo hormonal (TRH); tratamiento previamente asociado con un incremento en el riesgo de cáncer mamario de acuerdo a los resultados del estudio de la Iniciativa de Salud de las Mujeres publicado en 2002. Los datos disponibles del periodo comprendido entre el 2005 al 2009 muestran que la incidencia del cáncer de mama en este país se ha mantenido estable. Adicionalmente al carcinoma invasor 64,640 nuevos casos de carcinoma in situ han sido estimados en las mujeres durante el 2013, siendo aproximadamente el 85% de ellos el carcinoma de la variedad ductal, que a diferencia del invasor ha tenido un incremento en su incidencia en 2.8% por año durante el mismo periodo. ⁽⁷⁾

La mortalidad para ese mismo año fue estimada en 39,620 mujeres siendo considerada la segunda causa de muerte, después del cáncer de pulmón, sin embargo, las tasas de mortalidad han disminuido de manera constante desde 1989, observándose esta tendencia en mayor proporción en la población más joven a partir del 2006 y hasta el 2009, aproximadamente 3% por año en aquellas menores de 50 años y 2% en las mayores de 50, lo que representa el progreso en la detección temprana, la mejora en los tratamientos y posiblemente a la disminución en el uso de la terapia de remplazo hormonal (TRH). ⁽⁷⁾

De acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) de México, en 2006 hubo 13,706 registros y en 2008, 4,858 defunciones por esta causa, lo que representó el 12.9% y 4.6%, respectivamente. ⁽²⁾ Aun cuando en este país se ubica en un nivel intermedio de incidencia con respecto a sur y centro de América, el cáncer de mama es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente

en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia en los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico en etapas tardías hasta en un 52%. ⁽⁸⁾

Lamentablemente no se cuenta con un registro nacional que permita conocer la incidencia precisa de esta enfermedad; según uno de los datos más actuales al respecto, en 2008 la incidencia de cáncer de mama en nuestro país fue de 7.57 casos por cada 100 mil habitantes, afectando principalmente a las mujeres, quienes presentan una incidencia de 14.63 frente a 0.27 en los varones. ⁽⁹⁾

El porcentaje promedio de diagnósticos de acuerdo con el estadio clínico es el siguiente: Estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificables, 16.1%. ⁽¹⁰⁾

En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por cada 100 mil mujeres de 25 años o más, lo que representa un incremento del 49.5% en los últimos 20 años. Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad, de tal forma que ésta es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. Entre 1990 y 2000 hubo incrementos sustanciales en las tasas de mortalidad en las mujeres de 50 a 69 años y mayores de 79 años de edad, mientras que entre 2000 y 2010 dicho aumento se acentuó a partir de los 60 años. Cabe señalar que por cada muerte ocurrida en mujeres de 25 a 49 años por cáncer de mama en 2010 hubo 2.5 defunciones en mujeres de 50 años en adelante. La edad media al momento de morir por cáncer de mama sólo se ha incrementado en 0.5% entre 1990 y 2010, pasando de 58.4 a 58.8 en el mismo periodo. ⁽⁸⁾

Factores de Riesgo

Son múltiples los factores asociados con el incremento en el riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, incluyendo la edad, la historia familiar, la exposición hormonal endógena y exógena, factores dietéticos, enfermedad benigna de la mama y factores ambientales. Se ha estimado que hasta en el 50% de las pacientes que desarrollan este cancer no cuentan con factores de riesgo identificables adicionalmente a la edad y género. ⁽¹¹⁾

a) Factores Familiares

La historia familiar es ampliamente reconocida como factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. La gran mayoría de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama no cuentan con antecedentes familiares y sólo el 5 al 10% tienen una predisposición hereditaria. En aquellas con historia familiar positiva se sobreestima su riesgo y en aquellas mujeres en las que se considera realizar el test genético también se ha sobrestimado la oportunidad de tener una mutación. ⁽¹⁰⁾

En términos generales, el riesgo está incrementado de 1.5 a tres veces si se cuenta con el antecedente de cáncer mamario en la madre o hermana, sin embargo, la historia familiar tiene diferentes implicaciones dependiendo del número de familiares afectados, la exacta relación entre ellos, edad al diagnóstico y aquellos dentro de la familia que no están afectados. ⁽¹¹⁾

b) Predisposición Hereditaria.

Mutaciones en los genes de susceptibilidad para el cáncer de mama, BRCA1 y BRCA2, están asociados con un incremento en el riesgo del 5-10% de todos los carcinomas mamaros. Estas mutaciones tienen un patrón de herencia autosómica dominante con una diversa penetrancia, como resultado de ello, los portadores de éstas tienen un riesgo estimado de por vida que oscila entre el 26 y 85%; 16 a 63% y 10-20% para portadores de BRCA 1 y BRCA 2, respectivamente. ⁽¹¹⁾

Las características histológicas de los tumores que se originan en las mujeres con mutaciones del BRCA 1 difieren de las que ocurren de manera esporádica, con una alta incidencia de la variedad medular así como una elevada proporción de tumores grado 3. La expresión de receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) es baja con sobreexpresión del HER2 infrecuente y el patrón. ⁽¹¹⁾

Triple negativo es consistente con el fenotipo de células basales. En contraste, las neoplasias con fenotipo BRCA2 no difieren de las características de las formas esporádicas. ⁽¹¹⁾

Los portadores pertenecientes a la ascendencia judía Ashkenazic se asocian a una probabilidad de mutaciones BRCA1 y BRCA2 de 1:40 en comparación con la población general cuya probabilidad es de 1:500. ⁽¹¹⁾

Otras mutaciones también están implicadas en el desarrollo del cancer de mama representando menos del 1% las mutaciones del TP53 y del PTEN. La del gen del punto de comprobación cinasa 2 (CHEK2) fue encontrada en el 11.4% de las familias con 3 o más casos de cáncer diagnosticados antes de los 60 años. ⁽¹¹⁾

c) Factores Hormonales

El desarrollo de cáncer mamario en muchas mujeres parece estar relacionado a las hormonas reproductivas femeninas. La menarca temprana, nuliparidad, primer embarazo de término en edad avanzada y la menopausia tardía incrementan el riesgo. En mujeres postmenopáusicas, la obesidad y la terapia de remplazo hormonal se correlacionan con niveles altos de estrógenos y estradiol. ⁽¹¹⁾

La exposición *in utero* a altas concentraciones de estrógeno pueden también incrementar el riesgo, en términos generales, muchos de los factores hormonales tienen un riesgo relativo (RR) \leq a 2. ⁽¹¹⁾

d) Dieta y estilos de vida.

Existe una amplia variación en la incidencia del cáncer de mama, observándose altas tasas en países con dietas ricas en grasas. Sin embargo, los estudios epidemiológicos no han podido establecer una clara asociación en mujeres de países desarrollados. Quizás tenga un efecto protector el consumo de vegetales, contrario a los resultados obtenidos por la incorporación en la dieta de frutas, carnes y fibras. ⁽¹¹⁾

De igual manera se ha documentado una relación lineal positiva con la probabilidad de desarrollar cáncer mamario con la cantidad de alcohol consumido y la disminución de nutrientes como vitamina C, folatos, y carotenos la incrementa. ⁽¹¹⁾

La obesidad está asociada tanto con el incremento en el riesgo para el desarrollo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas así como en la mortalidad. En el brazo placebo del estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer, aquellas con índice de masa corporal (IMC) de 31.3 o mayor tienen un riesgo 2.5 mayor para desarrollarlo en comparación con aquellas con un valor menor o igual a 22.6. El mayor riesgo de cancer de mama en etapa postmenopáusica parece estar asociado con la ganancia de peso en la edad adulta. En mujeres premenopáusicas hay una relación inversa entre el IMC y el riesgo de cáncer de mama, lo cual se piensa que es debido a un gran número de ciclos menstruales, lo cual disminuye la exposición a las hormonas ováricas. ⁽¹¹⁾

e) Enfermedad benigna de la mama.

Las lesiones benignas de la mama son clasificadas como proliferativas y no proliferativas. Las primeras de ellas y sin atipia, tienen un RR de 1.5 a 2.0 para el desarrollo de cáncer de mama y a enfermedad proliferativa con hiperplasia atípica de 4.0 a 5.0. Hay una marcada interacción entre la atipia y el antecedente de cáncer de mama en familiares de primer grado, presentando éstas mujeres un riesgo incrementado hasta en 11 veces en comparación a aquellas con enfermedad de la mama no proliferativa. ⁽¹¹⁾

f) Densidad mamaria

La densidad mamaria ha emergido como un factor predictor importante para el riesgo de cáncer de mama; adicionalmente hace la detección del mismo más difícil. En un estudio de casos y controles, se realizó escrutinio por mastografía en 1,112 mujeres encontrándose que aquellas con una densidad mayor al 75% tenían un aumento de 4.7 veces en las probabilidades de desarrollar cáncer de mama en contraparte a aquellas que tenían menos del 10%. ⁽¹¹⁾

g) Factores ambientales

La exposición a radiación ionizante incrementa el riesgo de cáncer de mama predominantemente en edades tempranas siendo este patrón ampliamente observado en supervivientes de bombas atómicas, en aquellas mujeres sometidas a estudios diagnósticos múltiples y en quienes recibieron radiaciones con finalidad terapéutica, como por ejemplo, radioterapia con técnica de manto para Linfoma de Hodgkin, antes de los 15 años. ⁽¹¹⁾

Se ha sugerido que otros factores ambientales, incluyendo la exposición a campos electromagnéticos y a plaguicidas organoclorados, aumentan el riesgo para el desarrollo de cancer de mama, sin embargo no existen estudios concluyentes. ⁽¹¹⁾

Diagnóstico y Estadificación

a) Diagnóstico temprano.

Para el diagnóstico temprano se hacen las siguientes recomendaciones generales: Autoexamen mensual a partir de los 18 años, preferentemente siete días después de haber finalizado la menstruación, exámen clínico mamario anual de los 25 años en adelante, mastografía anual de tamizaje en la mujer asintomática mayor de 40 años y ultrasonido mamario en aquellas mujeres menores de 35 años con patología mamaria. ⁽¹²⁾

b) Diagnóstico por imagen.

Mastografía.

Se considera el único método que ha demostrado disminución en la mortalidad por cáncer de mama de un 29 a 30% siempre y cuando se realice con periodicidad y un estricto control de calidad. ⁽¹³⁾

Existen 2 tipos de mastografía, la de escrutinio o tamizaje y la diagnóstica. La primera de ellas se realiza en mujeres asintomáticas de forma anual a partir de los 40 años y debe incluir dos proyecciones para cada mama: cefalocaudal y mediolateral oblicua, el resultado se reporta con la clasificación BIRADS (Brest Imaging Reporting and Data Systems) Anexo 1. La mastografía diagnóstica se efectúa en caso de una mastografía de tamizaje anormal o cuando exista, antecedente personal de cáncer mamario, masa o tumor palpable, secreción sanguinolenta por el pezón, cambios en la piel del pezón o areola, mama densa, asimetría a la densidad, distorsión de la arquitectura, microcalcificaciones sospechosas, ectasia ductal asimétrica e incluirá las radiografías convencionales, así como proyecciones adicionales así como ultrasonido y/o resonancia magnética nuclear (RNM). ⁽¹³⁾

Las indicaciones específicas para mastografía son: cuando exista sospecha clínica de cáncer mamario independientemente de la edad, mujer mayor de 40 años programada para cirugía estética, antes del inicio de la terapia hormonal de reemplazo, familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer de mama iniciando mastografía a partir de los 30 años o 10 años antes de la edad del familiar más joven con cáncer, pero nunca antes de los 25, riesgo elevado para cáncer de mama (antecedentes familiares en línea directa, BRCA1 y BRCA2), antecedente de biopsia mamaria, reportes histológicos de neoplasia lobular in situ o ductal con atipia, ductal in situ o cáncer de ovario. ⁽¹³⁾

Ultrasonido mamario. (USG)

Es una herramienta complementaria para la mastografía diagnóstica y cuyas indicaciones son las siguientes: menores de 35 años con signos y síntomas de patología mamaria (dolor, nódulo, secreción, retracción de la piel o del pezón, enrojecimiento, etc.), mujeres menores de 35 años y aquellas con sospecha de cáncer que cursen con embarazo o lactancia, mama densa por mastografía, caracterización de una tumoración visible en la mastografía y determinación de su naturaleza, sólida o líquida, implantes mamarios y sus complicaciones, valoración de lesiones palpables no visibles por mastografía, procesos infecciosos y su seguimiento, lesiones sospechosas por mastografía, o bien en caso de

primario conocido, para descartar lesiones multifocales, multicéntricas o bilaterales y guía de procedimientos invasivos. ⁽¹⁴⁾

Doppler color.

Esta herramienta del ultrasonido permite evaluar los trayectos vasculares, así como medir las velocidades y los índices de resistencia, tiene una utilidad notoria en lesiones vasculares pero limitada en lesiones mamarias. ⁽¹⁴⁾

Resonancia Magnética.

Es un estudio complementario de la mastografía y del USG y que proporciona información morfológica y funcional. La sensibilidad de este método oscila entre 85 y 100% y la especificidad entre el 47 y 67%. Tiene un mayor número de falsos negativos en tumores menores de 3 mm así como en el carcinoma *in situ* y en el lobulillar. Sus indicaciones son: Etapificación tumoral (evaluación de multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y axila), valoración de los márgenes después de escisión, búsqueda de primario oculto con metástasis axilares, embarazo y sospecha de cáncer mamario, tamizaje en paciente de alto riesgo, mama densa, guía para biopsias en caso de lesiones visibles sólo por este método y valoración de la integridad de implantes mamarios. ⁽¹⁵⁾

Tomografía por emisión de positrones (PET-CT).

Este método que combina la tomografía computada (CT) con medicina nuclear (PET) y permite en forma simultánea un estudio no sólo morfológico sino funcional. Está indicada para la etapificación axilar, detección de recurrencia locoregional y metástasis a distancia, evaluación de la respuesta a la terapia y seguimiento de pacientes. ⁽¹⁶⁾

Mastografía por emisión de positrones (PEM).

Es un estudio de medicina nuclear de reciente introducción en el cual se inyecta por vía endovenosa un radiotrazador y se adquieren imágenes mamarias en las que es posible observar y valorar el metabolismo de las lesiones con una alta resolución espacial. Su principal utilidad es la etapificación del cáncer mamario, valoración de multifocalidad, multicentricidad, mama contralateral y axila, evaluar respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, reetapificación, pacientes con mama densa, BRCA positivo, implantes mamarios y sospecha de carcinoma, lesión palpable oculta por imagen y la posibilidad de efectuar biopsias guiadas en aquellas lesiones visibles sólo por este método. ⁽¹⁷⁾

Biopsias.

a) Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF). La citología por aguja fina tiene muchas limitantes, se requiere una gran experiencia tanto del radiólogo que la realiza como la del

citólogo que la interpreta. Su utilidad sigue siendo vigente para la evaluación de ganglios sospechosos y de lesiones quísticas. ⁽¹⁸⁾

b) Biopsia mamaria de mínima invasión. Método ideal para lesiones no palpables y se realiza en un equipo de gabinete de imagen y anestesia local, requiere la experiencia del radiólogo, además de contar con el equipo necesario. ⁽⁸⁾

c) Biopsia quirúrgica y no quirúrgica para lesiones no palpables clasificadas como BIRADS 4-5. ^(19,20)

Las indicaciones son:

1.- Tumor o masa que presentan forma irregular, con contornos mal definidos, microlobulados y espiculados; forma redonda y bien definida con o sin microcalcificaciones sospechosas que se relacionan o no con engrosamiento cutáneo, dilatación de conducto solitario y vascularidad regional aumentada.

2.- Microcalcificaciones de morfología heterogénea, es decir, de forma, tamaño y densidades diferentes con distribución agrupada, segmentaria y regional,

3.- Asimetría de la densidad mamaria.

4.- Neodensidad o cambios en una ya existente detectada en el seguimiento mastográfico.

5.- Distorsión de la arquitectura.

Clasificación molecular del carcinoma mamario (Anexo 2)

Existen cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama: luminal, con expresión de HER-2, basal y normal *breast-like*, los cuales con definidos inicialmente mediante genómica, sin embargo, la Inmunohistoquímica ha permitido aproximarse a esta clasificación a través de metodologías más accesibles empleando marcadores rutinarios como receptores de estrógenos (RE), receptores de progestágenos RPr, HER-2, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y citoqueratina (CK) 5/6. ^(21,22)

Estadificación clínica TNM (Anexo 3)

La estadificación más actual es la de la American Joint Comité on Cáncer (AJCC) en su séptima edición, realizándose su última modificación en 2010 y en donde se hace énfasis en el uso de imagenología como ayuda para determinar el tamaño del tumor primario. ⁽²³⁾

Por otra parte, se hace la aclaración de que solamente la enfermedad de Paget no relacionada con neoplasia in situ o invasora subyacente debe de clasificarse como Tis

(Paget), la vinculada con un carcinoma subyacente debe de clasificarse de acuerdo al tamaño del tumor. Esta revisión también recomienda estimar el tamaño de las neoplasias in situ porque este parámetro puede influir en la decisión terapéutica. ⁽²³⁾

Factores pronósticos y predictivos

Los factores pronósticos de aplicación habitual y reproducibles en el cáncer de mama y los cuales influyen en la decisión terapéutica son: estado de los ganglios axilares, subtipo histológico, permeación vascular linfática, tamaño tumoral, estadio al diagnóstico, proliferación celular, grado histológico y nuclear, estado de los receptores de estrógenos y progesterona, edad y estado menopáusico, expresión del HER-2 neu, entre otros. ⁽¹⁰⁾

La edad representa otro factor pronóstico importante. Se considera que las pacientes menores de 35 años tienen peor pronóstico si se las compara con mujeres mayores. Se ha descrito RR para muerte de 1 en mujeres de 40 a 45 años, de 1.8 para mujeres menores de 30 años y de 1.7 para mujeres de 30 a 34 años. ⁽²⁴⁾

El principal factor pronóstico es el estado ganglionar. El pronóstico guarda relación directa con el número de ganglios afectados, la carga metastásica y la extensión extracapsular. Por lo general, se agrupan de acuerdo con el número de ganglios afectados (negativos, 1-3, 4-9, 10 o más). Independientemente del número de ganglios afectados, la recomendación para los grupos con afección ganglionar es administrar tratamiento sistémico; por ello, el valor de otros factores pronósticos y predictivos disminuye en este grupo de pacientes. ⁽²⁵⁾

En el subgrupo de pacientes con ganglios negativos, el tamaño tumoral representa el factor pronóstico más importante de supervivencia y recurrencia locales. La relación entre supervivencia y tamaño tumoral es lineal en estas pacientes y el pronóstico parece deteriorarse de forma significativa con un tumor mayor de 3 cm en las variantes histológicas consideradas de mejor pronóstico. En pacientes con variantes de pobre pronóstico, el valor de corte es controversial, aunque en la actualidad se considera el tamaño de 1 cm. ⁽²⁵⁾

La permeación vascular linfática o afección del espacio microvascular se vincula con metástasis ganglionares y se ha descrito como factor pronóstico independiente en pacientes con ganglios positivos y negativos. ^(26,27)

El estudio histológico y nuclear brinda información adecuada para el pronóstico siendo las pacientes con escalas SBR elevadas las que conllevan el peor. ⁽²⁸⁾

Las variantes histológicas consideradas de buen pronóstico incluyen a los carcinomas mucinoso, medular, cribiforme y papilar. ⁽²⁸⁾

A 5 años del diagnóstico, numerosos estudios han demostrado que los tumores que contienen receptores hormonales en general tienen mejor pronóstico, con incremento en la supervivencia global y libre de enfermedad de 8 a 10%, y además gozan de un periodo libre de enfermedad mayor. La mayor ventaja en supervivencia se observa en los primeros 4 a 6 años del diagnóstico. ^(29,30)

La proliferación celular refleja el desequilibrio entre crecimiento y muerte celular. Un alto índice mitótico (medido por el número de mitosis o mediante los niveles Ki-67/MIB-1, se acompaña de un pronóstico pobre; sin embargo, es necesario correlacionarlos en el contexto histológico. Se ha demostrado que los marcadores de proliferación tienen impacto pronóstico (no predictivo) ya que las células en fase de proliferación alta responden mejor a la quimioterapia basada en antimetabolitos. ⁽³¹⁾

La sobreexpresión de HER-2/neu se encuentra en 20 a 30% de las neoplasias malignas de la mama y predice la respuesta al tratamiento con trastuzumab así como a la quimioterapia, en este último rubro, algunos estudios sugieren que los tumores con esta sobreexpresión deben tratarse con regímenes que contengan antracíclicos, de igual manera, ayuda a predecir la respuesta a la terapia endocrina beneficiándose las pacientes del uso de inhibidores de la aromatasa. ^(32,33)

Los mayores avances en biología molecular han sido aplicados a la clínica. Recientemente se demostró que los datos obtenidos con los microordenamientos predicen la respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante, basada en paclitaxel, 5-FU, adriamicina y ciclofosfamida, así como al tamoxifeno. ⁽³⁴⁾

Tratamiento:

Enfermedad temprana

Comprende los estadios I y II y la secuencia de tratamiento recomendada es cirugía ± quimioterapia adyuvante ± terapias blanco ± radioterapia ± terapia endocrina.

Cirugía

El abordaje quirúrgico incluye la escisión de todo el tejido involucrado con márgenes adecuados y el manejo de la axila.

Se ha demostrado en varios ensayos clínicos con seguimiento a 30 años, que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia ofrece los mismos porcentajes de supervivencia global (SG) en comparación con la mastectomía. ^(35,36) Las indicaciones para mastectomía incluyen: 1) contraindicación para recibir radioterapia, 2) enfermedad multicéntrica y 3) dificultad para obtener márgenes adecuados y resultado cosmético favorable después de un intento de cirugía conservadora.

Existen varios tipos de mastectomía. La mastectomía total extirpa todo el tejido mamario, incluyendo el complejo areola-pezón (CAP). En la mastectomía total preservadora de piel se realiza una incisión circundante a la areola y se remueve sólo el CAP; la ventaja de esta modalidad es favorecer los resultados cosméticos de la reconstrucción inmediata, además, en casos adecuadamente seleccionados, es posible la preservación del CAP con mínimo riesgo de recurrencia local en la piel preservada. La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado incluye la resección de todo el tejido y piel mamaria, así como la disección de los niveles ganglionares I y II. Los procedimientos más extensos como la mastectomía Halsted están reservados en casos seleccionados.

Por muchos años, la disección de la axila (DA) ha sido el estándar del tratamiento. Sin embargo, el beneficio de este procedimiento en pacientes con ganglios clínicamente negativos no ha sido demostrado, por lo que en este grupo se ha adoptado la técnica de ganglio centinela. Los estudios NSABP B-32 ⁽³⁷⁻³⁸⁾, el estudio de Milán ⁽³⁹⁾ y un metaanálisis ⁽⁴⁰⁾ han confirmado la eficacia de esta técnica.

La técnica del ganglio centinela consiste en la inyección de colorante y/o material radiactivo (tecnecio-99) en el borde del tumor o en el tejido subareolar, y los linfáticos de la región llevan el material a la axila. Para la obtención del ganglio, se realiza una incisión de 1-2 cm en la parte baja de la axila y se identifica el ganglio teñido de azul o se utiliza un detector intraoperatorio. La combinación de ambas técnicas permite una identificación del ganglio centinela en más de 96% de los casos, con < 5% de falsos negativos.

La DA complementaria en mujeres con tumores T1/T2 y ganglios clínicamente negativos depende de los hallazgos patológicos del ganglio centinela. En general, se aceptan estas recomendaciones: 1) para pacientes con ganglio centinela negativo no está indicada DA ⁽³⁸⁾, 2) pacientes que presentan ganglio centinela con células tumorales aisladas son considerados como enfermedad ganglionar negativa y la DA no está indicada ⁽⁴¹⁾; 3) en caso de la detección de tres o más ganglios con micrometástasis o macrometástasis detectadas por examinación estándar con hematoxilina/eosina, la DA complementaria se recomienda para la estadificación y para control local. ⁽⁴²⁾

La necesidad de realizar una DA complementaria en pacientes con menos de tres ganglios centinela positivos con micrometástasis o macro metástasis es controversial para un subgrupo de pacientes. En el estudio ACOSOG Z-0011 se aleatorizaron 856 pacientes con tumores T1/T2 con axila clínicamente negativa, y menos de tres ganglios positivos a realizar o no DA; todas las pacientes recibieron radioterapia en la mama. ⁽⁴³⁾ No hubo diferencias en el riesgo de recurrencia ipsilateral, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global entre los dos grupos, lo que sugiere que en aquellas pacientes con

estas características la DA pudiera ser no necesaria. Recientemente, el grupo de Milán confirmó los hallazgos en un estudio aleatorizado con seguimiento a 60 meses. En conclusión, el subgrupo de pacientes en los que se puede dejar la axila en observación son T1/T2 y hasta dos ganglios positivos por H/E que sean sometidos a cirugía conservadora, lo cual resta la utilidad del estudio transoperatorio, así como la utilización de inmunohistoquímica.

La reconstrucción puede ser inmediata o tardía dependiendo de las condiciones o preferencias de la paciente o por razones oncológicas como radioterapia adyuvante o previa a la cirugía que puede interferir en el resultado cosmético o incrementar el índice de complicaciones.

Las opciones de reconstrucción son con material protésico y con tejido autólogo pediculado o libre. La elección debe basarse en las características de la paciente (edad, peso, forma, volumen) y el tratamiento oncológico (cantidad de piel preservada, radioterapia). La reconstrucción no interfiere con el pronóstico o con el seguimiento efectivo para las pacientes.⁽⁴⁴⁾

La cirugía profiláctica debe tener un abordaje multidisciplinario considerando que es una cirugía reductora de riesgo de cáncer de mama contralateral. Los pacientes con antecedente de radioterapia (enfermedad de Hodgkin en mediastino), susceptibilidad genética e historia de cáncer de mama familiar son los grupos más recomendados para este tratamiento.⁽⁴⁵⁾

Quimioterapia adyuvante

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es aumentar la supervivencia global al eliminar la enfermedad micrometastásica, pues se ha demostrado que la recurrencia sistémica es la principal causa de muerte en estas pacientes. La indicación del tratamiento sistémico se basa en factores del tumor (tamaño, grado de diferenciación, estado de receptores hormonales, sobreexpresión de HER2, estado ganglionar, entre otros) y factores relacionados con la paciente (edad, comorbilidades, estado funcional).

El beneficio de la quimioterapia adyuvante se ha demostrado en el metaanálisis realizado por el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), en el que se incluyeron aproximadamente 30 000 mujeres de 60 ensayos clínicos, con un seguimiento a 15 años.⁽⁴⁶⁾ Los resultados concluyen que: *a)* la poliquimioterapia disminuye la recurrencia y la mortalidad global, *b)* los esquemas basados en antracíclicos son mejores que CMF y *e)* el beneficio de la quimioterapia es independiente de la terapia endocrina

adyuvante (tamoxifeno), estado de receptores hormonales, estado ganglionar y edad de la paciente.

Posteriormente se incorporaron los taxanos al tratamiento adyuvante, y fueron administrados de forma conjunta o secuencial. Un metaanálisis de 20 estudios, con una mediana de seguimiento de 60 meses, demostró un beneficio en la supervivencia global, con un riesgo de 0.85 (IC 95% 0.75 a 0.88, $p < 0.00001$) a favor de taxanos y un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad con un HR 0.81 (IC 95% 0.77 a 0.86, $p < 0.00001$), también a favor de los taxanos.⁽⁴⁷⁾ El beneficio de la administración de taxanos en el contexto adyuvante disminuye en el riesgo absoluto de recurrencia en 5% y el riesgo absoluto de mortalidad en 3%. Este beneficio es independiente de la expresión de RE, daño ganglionar, edad, estado menopáusico, tipo de taxano y dosis de administración.

Otra modalidad terapéutica evaluada de forma adyuvante es la densidad de dosis, basada en los modelos de crecimiento celular y en el advenimiento de terapias de soporte (factor estimulante de colonias). En un metaanálisis que evaluó 10 estudios donde se emplearon regímenes con administración convencional con dosis densas, se mostró que éstas se asocian con mejoría en la supervivencia general (HR 0.84, $p = 0.03$) y en la supervivencia libre de enfermedad (HR 0.83, $p = 0.005$). No se demostró beneficio en los pacientes con tumores hormonosensibles.⁽⁴⁸⁾

El estudio del grupo *US Oncology* comparó cuatro ciclos de quimioterapia a base de adriamicina/ciclofosfamida con cuatro ciclos de docetaxel/ciclofosfamida en 1,016 mujeres con enfermedad ganglionar negativa (48%) y positiva.⁽⁴⁹⁾ A un seguimiento de siete años, el esquema docetaxel/ciclofosfamida se asoció de forma significativa a un menor riesgo de recurrencia (85 vs 79%) ya un menor riesgo de mortalidad (88 vs 84%), con una reducción significativa en eventos adversos de náuseas y vómito. Este esquema se considera principalmente en pacientes con contraindicación a la administración de antracíclicos, en mujeres con múltiples comorbilidades o en pacientes con enfermedad temprana y factores pronósticos favorables.

En pacientes con enfermedad ganglionar negativa y por lo menos un factor de riesgo desfavorable, se demostró ventaja en la supervivencia libre de enfermedad con el esquema docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida comparado con FAC (5-fluorouracilo/adriamicina/ciclofosfamida) (87.8 vs 81 %, HR 0.68, $p = 0.01$), en el estudio GEICAM 9805.⁽⁵⁰⁾ Sin embargo, esto no se tradujo en ventaja en la supervivencia global. La toxicidad hematológica relacionada con docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida se redujo con el profiláctico de factor estimulante de colonias.

Trastuzumab.

Trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido en contra de la proteína HER2.

Diversos estudios fase III realizados en más de 13 000 mujeres con cáncer de mama operable, como el HERA ⁽⁵¹⁻⁵²⁾, el análisis combinado de los estudios NSABP B-31/N9831 ⁽⁵³⁻⁵⁴⁾ y el estudio BECIRG-06 ⁽⁵⁵⁾, han demostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. En un metaanálisis de estos resultados se demostró que la supervivencia libre de enfermedad es superior en las pacientes tratadas con trastuzumab con razón de riesgo (RR) de 0.62 (IC 95% 0.56 a 0.68). ⁽⁵⁶⁾ La superioridad fue también en mortalidad (RR 0.66), recurrencia locorregional (RR 0.58) y recurrencia a distancia (RR 0.60). Sin embargo, el estudio también demostró aumento en Cardiotoxicidad (adriamicina + trastuzumab), con un incremento en la incidencia de insuficiencia cardiaca, RR 7.60 (IC 95% 4.07 a 14.18) y disminución en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), con un RR de 2.09 (IC 95% 1.84 a 2.37).

En el estudio FinHer se evaluó la posibilidad de administrar un curso corto de trastuzumab adyuvante con una duración de tratamiento de nueve semanas. ⁽⁵⁷⁾

Con una mediana de seguimiento de 62 meses, el tratamiento corto mostró una tendencia a una mejoría la SLR a cinco años (83 vs 73%) y en la supervivencia global (91 vs 82%), sin alcanzar una diferencia con significancia estadística. En este momento, el tratamiento corto con tras trastuzumab no se considera una opción de manejo estándar.

Los ensayos clínicos anteriores incluyeron a pacientes con tumores mayores a 1 o 2 cm. Sin embargo, al menos tres estudios sugieren que pacientes con tumores HER2 positivo < 1 cm presentan un riesgo mayor de recurrencia que aquellos tumores HER2 negativo. ⁽⁵⁵⁻⁶⁰⁾

Por tanto, aunque no se ha estudiado el beneficio de trastuzumab adyuvante en este subgrupo de pacientes, las guías de NCCN sugieren el empleo de trastuzumab y quimioterapia en mujeres con tumores T1b HER2 positivo.

El tratamiento con trastuzumab se asocia a un riesgo incrementado de toxicidad cardiaca que se manifiesta como disminución asintomática de la fracción de eyección y menos por insuficiencia cardiaca clínica. Se debe realizar un monitoreo cardiaco durante el empleo de trastuzumab. Se recomienda realizar un gammagrama cardiaco o ecocardiograma transtorácico cada tres meses en pacientes con factores de riesgo (obesidad, hipertensión, FEVI limítrofe o cada 4 a 6 meses en pacientes sin factores de riesgo.

Terapia endocrina

Tamoxifeno

El tamoxifeno es un miembro de la familia de los SERM (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos), cinco años de tamoxifeno han demostrado una disminución en el riesgo de recurrencia de 40% y en riesgo de muerte de 35%, lo que se traduce en un beneficio absoluto del riesgo de la recaída a 15 años de 12% y del riesgo de muerte de 9%.⁽⁶¹⁾ La dosis de 20 mg/día es la óptima, ya que dosis mayores no ofrecen ventajas terapéuticas.

Los beneficios del tamoxifeno son similares en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, sin embargo, es importante considerar que el uso del tamoxifeno se asocia con riesgo de desarrollar cáncer endometrial en 1 % Y enfermedad tromboembólica en 2%, así como ganancia de peso, depresión, disfunción sexual, síntomas vasomotores y síntomas ginecológicos, principalmente descarga vaginal.

Inhibidores de la aromataasa

Se recomienda la administración de los inhibidores de aromataasa (IA) en algún momento del tratamiento adyuvante en las pacientes posmenopáusicas, ya sea en forma de monofármaco, tratamiento secuencial o adyuvancia extendida.

Estos fármacos representan otra opción terapéutica en el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas. Los estudios ATAC^(62,63) y BIG 1-98^(64,65) compararon el uso de tamoxifeno adyuvante con anastrozol y letrozol, respectivamente. Estos estudios demostraron superioridad de los IA con mejoría en la SLE, pero no en la supervivencia global.

En el metaanálisis de ambos estudios las pacientes aleatorizadas a IA presentaron una disminución de recurrencia de 2.7% y una disminución no significativa de la mortalidad por cáncer de mama.⁽⁶⁶⁾ De forma importante, el reporte más reciente del estudio ATAC demostró diferencias absolutas en beneficio del brazo de anastrozol que incluso aumentaron con el paso de los años (2.7% a cinco años y 4.3% a 10 años).⁽⁶⁷⁾ Otra estrategia de tratamiento hormonal adyuvante es el tratamiento secuencial, en el cual las pacientes reciben primero tratamiento con 2 a 3 años de tamoxifeno y después un IA para completar cinco años vs tamoxifeno, según lo demuestran los estudios IES,^(68,69) ITA⁽⁷⁰⁾ y el análisis combinado de los ensayos ARNO-95 y ABCSG-8,⁽⁷¹⁾ los cuales mostraron ventaja en la SLE. El metaanálisis de los estudios anteriores confirmaron que la terapia secuencial es superior en SLE ($p < 0.0001$), supervivencia libre de enfermedad a distancia

($p = 0.002$) Y SG ($p = 0.04$).⁽⁷²⁾ Los estudios BIG 1.98⁽⁷³⁾ y TEAM⁽⁷⁴⁾ también demostraron equivalencia entre la estrategia de terapia secuencial y la de IA por cinco años.

La estrategia de terapia hormonal extendida con tamoxifeno se ha evaluado en los estudios ATLAS⁽⁷⁵⁾ y aTTom⁽⁷⁶⁾ en los cuales se demostró disminución en la recurrencia. La terapia extendida con un IA después de cinco años de tamoxifeno se reportó en los estudios MA-17⁽⁷⁷⁾ y ABCSG-6a⁽⁷⁸⁾, en los cuales se encontró una diferencia significativa en cuanto a la disminución del riesgo de recurrencia. Además, en el estudio MA-17 se demostró una mejoría en la SG en aquellas pacientes con ganglios positivos que recibieron letrozol de forma extendida (HR = 0.61, $p = 0.04$).⁽⁷⁹⁾

Radioterapia adyuvante

El tratamiento con radioterapia (RT) está indicado en todas las pacientes que hayan sido sometidas a cirugía conservadora. Un metaanálisis reciente realizado por EBCTCG demostró que la RT disminuye el riesgo de recurrencia a 10 años (Locoregional o a distancia) de 35 a 19.3% (beneficio absoluto de 15.7%, $2p < 0.00001$) y el riesgo de muerte a 15 años de 25.2 a 21.4% (beneficio absoluto de 3.8%, $2p = 0.00005$),⁽⁷⁶⁾ El *boost* o sobreimpresión se considera como estándar de tratamiento, se administra usando electrones. Dos estudios aleatorizados demostraron una reducción en la falla local con esta modalidad terapéutica, al disminuir recurrencias locales.^(80,81)

El riesgo de recurrencia posmastectomía se relaciona con el número de ganglios axilares positivos. La RT posoperatoria reduce el riesgo de falla local en aproximadamente dos tercios. Un metaanálisis realizado por EBCTCG demostró que la RT adyuvante disminuye la falla local a 7.3% comparada con 25.9% en las pacientes que no recibían este tratamiento $p < 0.00001$, con ventaja en SG a 15 años de 30.5 vs 35.9% a favor del grupo tratado con RT, $p = 0.0002$.⁽⁸²⁾

La RT está indicada en todas las pacientes con cuatro o más ganglios positivos confirmados histológicamente, que tengan evidencia de extensión capsular, márgenes quirúrgicos cercanos, tumor mayor de 5 cm de diámetro máximo e invasión a piel.

El beneficio de la RT en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos es controversial. En el reciente estudio NCIC CTG MA-20⁽⁸³⁾, se demostró beneficio significativo en las pacientes aleatorizadas a recibir RT axilar vs sólo a mama tanto en recurrencia locoregional (HR 0.59, $p = 0.02$, 96.8 vs 94.5%), supervivencia libre de enfermedad a distancia (HR 0.64, $p = 0.002$, 92.4 vs 87.0%) y supervivencia libre de recurrencia (HR 0.68, $p = 0.003$, 89.7 vs 84.0%), aunque el beneficio en SG fue limítrofe (HR 0.76, $p = 0.07$, 92.3 y 90.7 por ciento).

La radioterapia a la cadena mamaria interna no es un procedimiento rutinario, está indicada cuando existe evidencia patológica de metástasis a esa cadena ganglionar.

La irradiación acelerada a la mama se realiza con la ventaja de disminuir el periodo de radiación. El estudio canadiense de 1,234 pacientes asignadas aleatoriamente a recibir radioterapia convencional (50 Gy en 25 fracciones) o radioterapia acelerada (42.5 Gy en 16 fracciones) sin *boost*, no mostró resultados inferiores en SG, recurrencias locales, cosmesis o complicaciones a cinco años de seguimiento.⁽⁸⁴⁾

La irradiación parcial a la mama es una modalidad empleada en tumores pequeños. Ésta puede administrarse en forma de: 1) braquiterapia intersticial con implante de tasa alta o baja, 2) braquiterapia intracavitaria (catéter balón), 3) radioterapia intraoperatoria (ortovoltaje) y 4) radioterapia externa conformacional.

Estas técnicas se utilizan con el objetivo de disminuir las recurrencias verdaderas en pacientes sometidas a cirugía conservadora, aunque su empleo rutinario aún no se recomienda debido a un corto seguimiento.

En la actualidad se desarrolla un protocolo de estudio llevado a cabo por el NSABP y *Radiation Therapy Oncology Group* en el que se evalúa la radiación convencional comparada con radiación parcial acelerada.

Quimioterapia preoperatoria

Esta modalidad terapéutica se ha utilizado desde hace muchos años, Bonadonna fue el primer autor en demostrar que el uso de quimioterapia preoperatoria disminuía el tamaño del tumor, lo que facilitaba la realización de una cirugía conservadora.⁽⁸⁵⁾ La eficacia y seguridad de esta modalidad fue confirmada con el estudio NSABP B-18,⁽⁸⁶⁾ en el que se aleatorizaron 1,523 mujeres con tumores T1-T3, N0-N1 a recibir cuatro ciclos de AC (adriamicina/ciclofosfamida) de forma preoperatoria vs posoperatoria, donde se demostró que se incrementaban los procedimientos conservadores (67.8 vs 59.8%), sin diferencia en la SLE y SG. Posteriormente, el estudio NSABP B-27⁽⁸⁷⁾ demostró respuestas globales de 85% con la combinación de AC preoperatoria y un incremento a 91 % cuando la combinación era seguida de docetaxel, lo que aumentó el porcentaje de cirugías conservadoras.

En forma global se documentó que no existe incremento significativo de falla local, independientemente del tamaño del tumor inicial.

Otra ventaja de la quimioterapia de inducción es identificar a las pacientes que no responden, en quienes se deben buscar diferentes opciones terapéuticas. La valoración de

la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante provee importante información pronóstica.

La respuesta patológica completa (RPC) se define como ausencia de tumor invasor residual en mama y/o axila. La RPC ocurre en 6 a 31 % de todos los pacientes, dependiendo del régimen de quimioterapia utilizado y la definición que constituye la RPC.⁸⁸ Se ha observado que los pacientes con RPC tienen periodos libres de enfermedad y supervivencia global más larga.⁽⁸⁹⁾ Por el contrario, la pobre respuesta a quimioterapia neoadyuvante es un predictor de mal pronóstico y de alto riesgo de recurrencia, independientemente del tipo de cirugía realizada.

Se han desarrollado estudios que combinan quimioterapia y dianas moleculares, específicamente trastuzumab en enfermedad HER2 positiva. Tres estudios fase III aleatorios⁽⁹⁰⁻⁹²⁾ y un metaanálisis⁽⁹³⁾ han demostrado que la adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante aumenta la RPC y la supervivencia libre de eventos, aunque la SG no ha sufrido algún cambio. La ventaja en la RPC reportada ha sido de 67 vs 25% en el estudio de Buzdar,⁽⁹⁰⁾ 43 vs 23% en el estudio NOAH⁽⁹¹⁾ y de 32 vs 16% en el ensayo GeparQuattro.⁽⁹²⁾

Cáncer de mama y la tercera edad.

El tratamiento del cáncer de mama es complejo desde la perspectiva clínica, psicológica y social y en las mujeres de la tercera edad, plantea una serie de desafíos los cuales son creados por 3 principales realidades: este grupo de pacientes se ve afectado por múltiples comorbilidades, los tumores asociados a pacientes mayores suelen ser de biología menos agresiva y generalmente los tratamientos que reciben no corresponden con la terapéutica estándar debido a varias barreras en la atención médica incluyendo el acceso limitado al transporte y el escaso apoyo social.⁽³⁾

La comorbilidad como predictor de los resultados.

Las mujeres mayores de 65 años con diagnóstico de cáncer de mama tienen mayor probabilidad de morir por otras causas en comparación con las mujeres más jóvenes.⁽⁹³⁾ En un estudio, Satariano y colaboradores examinaron los datos de 936 mujeres con cáncer de mama y demostraron que la presencia de 3 condiciones comórbidas incrementa la mortalidad a 3 años; el diagnóstico temprano en estas pacientes no parece conferir beneficio alguno en términos de supervivencia. En un análisis realizado por este mismo autor y que incluyó a 463 pacientes encontró que todas las causas de mortalidad en pacientes geriátricos con cáncer de mama fueron asociadas a una o más condiciones comórbidas

⁽⁹⁴⁾, por ejemplo la cardiopatía confiere un riesgo relativo (RR) para muerte de 2.4. De la misma manera, las comorbilidades predefinidas en estas pacientes incrementan el riesgo de toxicidad relacionada al tratamiento y al menos el 53% experimenta toxicidad grado 3 o mayor, reportándose una mortalidad del 2%.^(95,96)

Para la estratificación del riesgo, varios grupos han propuesto instrumentos para evaluar las comorbilidades y el estado funcional de la población geriátrica. Es poco probable que la definición estándar del estado funcional (Karnofsky Performance Status), validada en poblaciones de edad promedio, se aplique de manera uniforme en las poblaciones ancianas.⁽³⁾ Un claro ejemplo de ello es la “Evaluación Geriátrica Integral” desarrollada por el Grupo Italiano de Oncología Geriátrica.⁽⁹⁷⁾

Problemas quirúrgicos en la mujer de edad avanzada con cáncer de mama.

Evidencia disponible sugiere que la cirugía conservadora de mama es una técnica apropiada para las pacientes de la tercera edad con cáncer de mama.⁽⁹⁸⁾ Sin embargo, es bien conocido que tanto la mastectomía como la lumpectomía son considerados procedimientos quirúrgicos de bajo riesgo sólo que ésta última requiere de un menor tiempo de recuperación y por lo tanto puede ser una excelente opción de tratamiento para estos pacientes.

La biopsia del ganglio centinela parece suficiente para la mayoría de las mujeres de edad avanzada, de hecho, la evaluación axilar puede ser obviada en aquellas pacientes con tumores pequeños, hormonosensibles y axila negativa.

Una pregunta interesante y relacionada es: ¿Requieren de tratamiento quirúrgico las mujeres de la tercera edad con tumores pequeños hormonosensibles? El estudio ESTEEM aleatorizó a pacientes mayores de 75 años con receptores a estrógenos positivos (RE) a tratamiento quirúrgico seguido de anastrozole vs anastrozole solo como terapia primaria, desafortunadamente fue cerrado prematuramente debido al pobre reclutamiento⁽⁹⁹⁾. La mejor evidencia disponible a este respecto es el análisis de Hind D y col. en mujeres mayores de 70 años y con buen estado funcional tratados con cirugía seguido de tamoxifeno o tamoxifeno solo en donde no hubo diferencia en la supervivencia global, sin embargo la falla y progresión local fueron mayores en el brazo que recibió la radioterapia. Lo anterior supone que la omisión del tratamiento quirúrgico a favor de la terapia hormonal como única modalidad, puede ser una alternativa en pacientes seleccionados quienes tengan múltiples comorbilidades y riesgos quirúrgicos elevados.

Terapia endocrina adyuvante.

Este es el principal tratamiento en la población de edad avanzada y la sobrevida libre de recurrencia es mayor en las mujeres con edad superior a los 50 años como resultado de receptores hormonales enriquecidos ⁽¹⁰⁰⁾

Una serie de metanálisis han demostrado la mejoría en la sobrevida en los diferentes grupos de edad usando la terapia hormonal ⁽¹⁰¹⁾.

El advenimiento del uso de los inhibidores de la aromataza en la práctica clínica está claramente asociado con una mejoría del 2 al 3% en la sobrevida libre de enfermedad ^(101,103), sin embargo los efectos secundarios de este tratamiento deben ser ampliamente considerados como lo muestra el estudio BIG-1-98 y otros metanálisis mas en los que se documenta una gran incidencia de eventos cardiacos en aquellas pacientes que recibieron un inhibidor de la aromataza ^(104,105). En comparación con el empleo de tamoxifeno. Por su parte este último tampoco es inocuo y se asocia con altas tasas de eventos tromboembólicos cuando se compara con un inhibidor de la aromataza ⁽¹⁰⁴⁾.

Lo que es bien claro, es que en términos absolutos los riesgos del uso de la terapia endócrina son modestos, dados los beneficios que estos ofrecen, específicamente en sobrevida local e independientemente de su costo.

Más del 70 al 80% de las pacientes posmenopáusicas que reciban un inhibidor de la aromataza, tienen un riesgo alto de osteoporosis y fracturas por fragilidad y por lo tanto en base a ensayos clínicos aleatorizados, se justifica el empleo de bifosfonatos ⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁾.

Quimioterapia.

La mujer de la tercera edad con cancer de mama puede presentar tumores agresivos, es por ello que el uso de la quimioterapia desde el año 2005, ha sido explorado. En un metanálisis (EBCTCG), la reducción en el riesgo de muerte fue mayor para las mujeres premenopáusicas en comparación con las mujeres mayores ⁽¹⁰¹⁾. Sin embargo los hallazgos por Musset y col., demostraron una reducción similar en ambos grupos ⁽¹⁰⁸⁾.

El CALGB formalmente ha establecido el uso de poliquimioterapia como terapia estándar en comparación con el uso de capecitabine. Seiscientas treinta y tres mujeres fueron aleatorizadas en este estudio y aquellas que recibieron capecitabine vía oral como hormonoterapia mostraron menos supervivencia libre de recaída y sobrevida global (68% vs 85% y 86% vs 91% respectivamente). Sin embargo las pacientes que reciben el régimen estándar de quimioterapia tienen efectos tóxicos secundarios de moderados a severos en mayor proporción (64% vs 33%) ⁽¹⁰⁹⁾.

El riesgo de falla cardiaca congestiva es mayor despues del uso de quimioterapia. ⁽¹¹⁰⁾ Jones y colaboradores, han reportado los resultados aleatorios de un ensayo clínico aleatorizado que comparó AC vs docetaxel/ciclofosfamida (TC). El 16 % de las mujeres incluidas en este estudio fueron mayores a 65 años de edad y en un seguimiento medio de 7 años, TC resulto en mejor supervivencia libre de enfermedad (81% vs 75%, $p=0.033$) y sobrevida global (87 vs 82%, $p=0.032$). Este régimen es bien tolerado, ofrece una mayor eficacia y no está asociado con un riesgo mayor de cardiopatía como en el que contiene antraciclinas.

Para pacientes de alto riesgo con ganglios positivos, la equivalencia de TC con los regímenes de TAC o FEC100-docetaxel aún no ha sido demostrada y por lo tanto pueden ser considerados en mujeres que cursan con buenas condiciones funcionales.

Con respecto a las secuencia de quimioterapia, los ensayos de neoadyuvancia de NCABP revelan un sorprendente resultado: las mujeres mayores de 50 años tienen una supervivencia libre de enfermedad modestamente menor con la quimioterapia de inducción en comparación con el tratamiento adyuvante ⁽¹¹¹⁾. Una posible explicación a lo anterior es que la terapia neoadyuvante en las mujeres mayores retrasa el inicio de la terapia hormonal, lo que es crítico ya que los tumores que desarrollan estos pacientes son altamente enriquecidos por estrógenos. Por lo tanto se debe de evitar la quimioterapia de inducción en pacientes de la tercera edad con cancer de mama operable.

Radioterapia

Una extensa revisión de la literatura ha confirmado la equivalencia terapéutica de la mastectomía y la cirugía conservadora en las etapas tempranas del cancer de mama, así como la mejoría en la sobrevida global y recurrencia local con el uso de radioterapia adyuvante, especialmente en casos seleccionados y con características alto riesgo. ⁽¹¹²⁾ Estos beneficios también se han demostrado en las mujeres ancianas. El metanálisis EBCTCG ⁽¹¹³⁾ basó sus resultados en 17 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 11,000 pacientes tratadas con cirugía conservadora. El riesgo de cualquier recurrencia a 10 años en mujeres mayores de 69 años sin radioterapia fue de 17.7% vs 8.8 % en las que si la recibieron con un beneficio absoluto del 8.9 %. Sin embargo, la adyuvancia con radioterapia se asocia a efectos secundarios no despreciables. Haque y col., examinaron la seguridad a largo plazo de la radioterapia en pacientes mayores a 65 años ⁽¹¹²⁾ y usando los datos de tres planes de tratatamiento, examinaron el riesgo de enfermedad cardiovascular encontrando que las mujeres con tumores en la mama izquierda tuvieron mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad. En un estudio relacionado Jagsi y col.,

⁽¹¹⁴⁾ investigaron la incidencia y factores de riesgo para infarto agudo al miocardio y ataque isquémico transitorio en 820 mujeres. Con un seguimiento de 6.8 años, 20 desarrollaron IAM y 35 tuvieron al menos ataque isquémico transitorio. En el análisis bivariado, la radioterapia se asoció a enfermedad cardiovascular ($p=0.21$) pero cuando se realizó el análisis multivariado, no. Adicionalmente, Smith ⁽¹¹⁵⁾ en una cohorte de la base de datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) no encontró asociación alguna del tratamiento con radioterapia y el desarrollo de hipotiroidismo. Por lo anterior, estos dos reportes sugieren que esta modalidad de tratamiento es segura en este grupo de pacientes.

Hipofraccionamiento

Son bien conocidos los resultados de los estudios realizados por el Royal Marsden Hospital y el Gloucestershire Oncology Centre (RMH/GOC), así como del estudio británico START B ⁽¹¹⁶⁾. En este último, 2215 mujeres fueron aleatorizadas durante el periodo comprendido entre 1999 a 2001, a recibir 50 Gy en 25 fracciones (2 Gy/fx) vs 40 Gy en 15 fracciones (2.67 Gy/fx), aproximadamente el 11% de las pacientes fueron mayores a 70 años. No existió diferencia en el control locoregional entre los dos brazos de tratamiento pero las tasas de metástasis a distancia y de mortalidad por todas las causas fueron aparentemente mayores con el tratamiento con fraccionamiento estándar.

El estudio Canadiense del Instituto Nacional del Cancer ⁽¹¹⁷⁾ comparó el tratamiento de 50 Gy en 25 fracciones (35 días) vs 42.5 Gy en 16 fracciones (22 días). De las 1234 pacientes incluidas, 17% fueron mayores de 70 años y en un seguimiento de 69 meses, la sobrevida libre de recurrencia local fue igual (97.2% vs 96.8%), tampoco hubo diferencia en la sobrevida global así como en el periodo libre de enfermedad. Finalmente, la cosmesis fue idéntica en ambos grupos en el 77% de las pacientes, la toxicidad reportada fue mínima también en ambos grupos.

Irradiación parcial acelerada de la mama y radioterapia intraoperatoria.

Evidencia reciente sugiere que la irradiación parcial de la mama en pacientes con alto riesgo para enfermedad residual microscópica, puede ser una alternativa igualmente eficaz que la radioterapia de toda la mama, en pacientes altamente seleccionados. Esta técnica es bien tolerada y excelente en términos de eficacia y cosmesis ^(118,123). Debido a lo anterior, esta estrategia de tratamiento es ampliamente recomendada en la actualidad y uso de la misma en las mujeres mayores no es la excepción.

Entre el periodo de 1998 a 2004, 258 pacientes fueron aleatorizadas a irradiación parcial vs irradiación total de la mama; la primer técnica consistió en braquiterapia intersticial multicatéter (7 fracciones de 4.5 Gy, 4 días de tratamiento) o radioterapia externa con energía de electrones (50 Gy en 25 fracciones), dando un margen de 2 cm a la cavidad de la lumpectomía definida por tomografía computada. La edad media de las pacientes con irradiación parcial de la mama fue de 59 años, con un rango de 30 a 84. No hubo diferencia en las tasas actuariales de falla local y falla en cualquier sitio a 5 años entre ambas técnicas (4.7% vs 3.4% y 3.4% vs 1.7%, respectivamente). Las pacientes que recibieron tratamiento con braquiterapia tuvieron mejores resultados en cuanto a la cosmesis pero la incidencia de necrosis grasa sintomática fue del 11.4%.

Otras técnicas de tratamiento han sido desarrolladas como son el uso del Mammosite y de los aplicadores de superficie. El estudio TARGIT-A ⁽¹²⁴⁾ ha sido recientemente publicado e incluyó a 232 mujeres las cuales fueron aleatorizadas a radioterapia fraccionada de toda la mama (con o sin boost) o radioterapia intraoperatoria (20 Gy mediante aplicador esférico con Rayos X de 50 KV, dosis de 5 Gy a 1 cm). La edad media fue de 63 años, el 86% de los tumores eran menores a 2 cm y el 84% grado 1 o 2. Con un seguimiento medio de aproximadamente 2 años, la falla local a 4 años fue de 1.20% vs 0.95%, $p=0.41$. Los eventos de toxicidad reportados fueron similares en ambos brazos.

En conclusión el tratamiento hipofraccionado, así como la irradiación parcial acelerada de la mama son una excelente opción, particularmente en pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas de bajo riesgo ya que disminuyen los tiempos de tratamiento, lo que es relevante para las mujeres de edad avanzada, quienes pueden tener barreras para completar un curso de tratamiento de radioterapia diaria durante 6 semanas.

Omisión de la adyuvancia con radioterapia.

Apesar de los beneficios observados con el tratamiento adyuvante con radioterapia tanto en mujeres jóvenes como en mayores, el beneficio absoluto en términos de control local es menor en éstas últimas. Dos ensayos clínicos aleatorizados de radioterapia vs observación, han demostrado un riesgo relativamente bajo en quienes no reciben la radioterapia específicamente si son mayores de 70 años y tienen tumores pequeños que responden al tamoxifeno ^(125, 126). En particular el estudio de Hughes y col. ⁽¹²⁷⁾, demostró una tasa de falla local del 2% con radioterapia y 9% sin radioterapia en un seguimiento medio de 10.5 años. Se requiere de un mayor esfuerzo para identificar a las pacientes que no requerirán de este tratamiento.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes mayores a 65 años con diagnóstico de cáncer de mama a quienes se les otorgó tratamiento en la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México en el periodo comprendido entre el mes de abril del 2005 a junio del 2014.

El muestreo se realizó por conveniencia de casos consecutivos, incluyéndose a todos los pacientes en los que se confirmó diagnóstico histopatológico de cáncer de mama y recibieron tratamiento con cirugía y radioterapia +/- quimioterapia +/- hormonoterapia +/- terapia blanco.

Los datos se recolectaron en hoja electrónica de datos diseñada incluyéndose las siguientes variables: edad, comorbilidades, localización y tamaño del tumor, subtipo y grado histológicos, estado de la axila, etapa clínica, estadificación TNM, estado de los receptores hormonales, Her2 neu y Ki 67, quimioterapia (modalidad, esquema, número de ciclos y efectos secundarios), radioterapia (tipo, modalidad, dosis, técnica y toxicidad), hormonoterapia y trastuzumab con sus efectos secundarios; finalmente tiempo de seguimiento y estado actual.

Los datos fueron vaciados a software de cálculo (SPSS v21) para realizar análisis y procesamiento mediante estadística descriptiva con medidas de frecuencia y tendencia central; media \pm desviación estándar para variables cuantitativas y cualitativas y frecuencias simples con proporciones para variables categóricas. Los resultados son presentados en gráficas de barras y de sectores. La sobrevida global de acuerdo al estado actual y el tratamiento fue determinada mediante curvas de Kaplan Meir.

IV. RESULTADOS

Se reclutaron un total de 74 pacientes mayores a 65 años de edad con cáncer de mama, tratados en la Unidad de Radioterapia del Hospital General de México en un periodo de 9 años (2005-2014). La edad promedio de los pacientes fue 69 años, con una media de 72.8 ± 7.1 , siendo la mínima 65 y la máxima de 93.

El estado funcional de las pacientes según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group ECOG* (Anexo 4) fue la siguiente: 24 pacientes (32.5%) fueron registradas con puntuación de 0, 50 pacientes (67.5%) de 1.

Con respecto a las comorbilidades la diabetes mellitus tipo 2 estuvo presente en 64 (86.5%) y la hipertensión en 44 (59.5%) de ellas. En solo 1 paciente se diagnosticó adicionalmente artritis reumatoide, y en otra insuficiencia venosa crónica. Un segundo primario metacrónico también fue documentado en una sola paciente.

La localización más frecuente del tumor fue la mama derecha, 52.7% (39 pacientes), reportándose una media de tamaño de 6 ± 4 cm, mínimo 1 y máximo 25 cm, de los cuales en 7 pacientes, éste último no fue medido. (Tabla 1.)

La clasificación molecular fue la siguiente: Luminal A, 36 pacientes (48.6%), luminal B, 23 (31%), triple negativo, 6 (8.1%) y tipo Her2, 8 (10.8%). Los subtipos histológicos que se encontraron fueron: en 59 (79.7%) de ellos carcinoma ductal invasor (CDI), 9.2% carcinoma ductal invasor asociado a carcinoma ductal insitu (CDI/CDS) y en 6 (8.1%) carcinoma lobulillar invasor (CLI). Las variantes especificadas del carcinoma ductal invasor solo fueron en 6 pacientes, 2 papilar, 2 mucinoso, 1 micropapilar y 1 de células claras. El grado histológico más representativo fue el 3 (20 pacientes), sin embargo cabe mencionar que en el 43.2% de la muestra éste no fue reportado.

Las etapas clínicas (EC) fueron las siguientes: IA, 2 pacientes (2.7%), IIA, 6 (8.1%), IIB, 12 (16.2%), IIIA y IIIB, 24 (32.4%) respectivamente, IIIC, 3 (4.1%) y finalmente IV 3 (4.1%). Figura 1.

Con respecto al tratamiento con cirugía fue posible realizar mastectomía radical modificada en 72 pacientes (97.3%) y en solo 2 cirugía conservadora (2.7%).

En relación al tratamiento con radioterapia la técnica más comúnmente usada fue la convencional (82.4%), seguida de la conformal (17.6%), de esta última, 1 paciente fue tratada con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con boost concomitante. El tipo de radioterapia se otorgó de manera preoperatoria en 38 pacientes (51.4%) y posoperatoria en 36 (48.6%).

TAMAÑO (cm)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1.00	1	1.4	1.5	1.5
	1.50	3	4.1	4.5	6.0
	2.00	5	6.8	7.5	13.4
	2.50	1	1.4	1.5	14.9
	3.00	8	10.8	11.9	26.9
	4.00	8	10.8	11.9	38.8
	4.70	1	1.4	1.5	40.3
	5.00	4	5.4	6.0	46.3
	5.50	3	4.1	4.5	50.7
	6.00	9	12.2	13.4	64.2
	6.50	1	1.4	1.5	65.7
	7.00	4	5.4	6.0	71.6
	8.00	7	9.5	10.4	82.1
	8.50	1	1.4	1.5	83.6
	9.00	1	1.4	1.5	85.1
	10.00	1	1.4	1.5	86.6
	11.00	1	1.4	1.5	88.1
	12.00	5	6.8	7.5	95.5
	14.00	1	1.4	1.5	97.0
	15.00	1	1.4	1.5	98.5
25.00	1	1.4	1.5	100.0	
	Total	67	90.5	100.0	
Perdidos	Sistema	7	9.5		
Total		74	100.0		

Tabla 1

Etapa clínica.

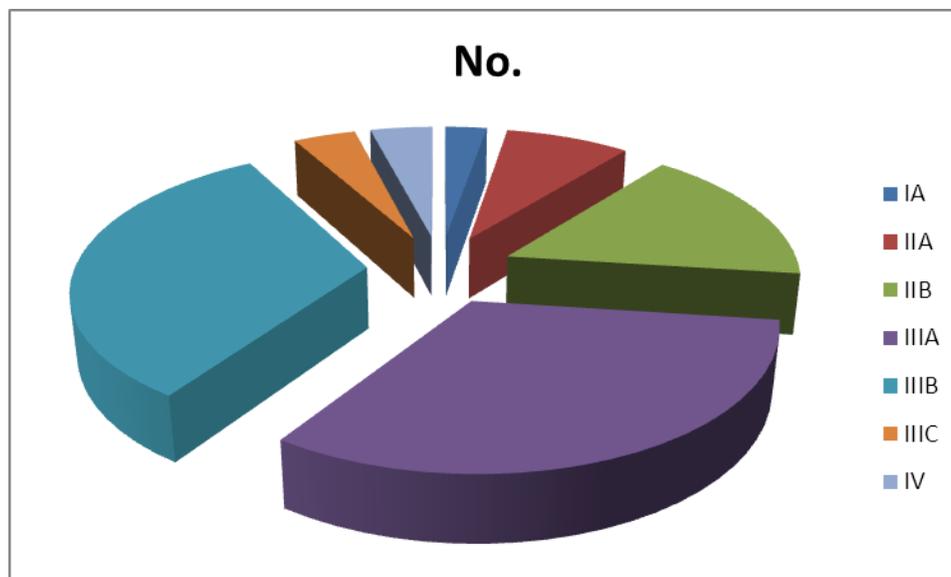


Figura 1.

La media de la dosis total fue 49.5 ± 4.6 Gy, moda de 50 Gy, mínima de 30 y máxima de 66. Cabe destacar que solo una paciente con EC IV fue la que recibió la dosis mínima y otra paciente no concluyó las sesiones planeadas recibiendo sólo 32 Gy. Dos pacientes con EC IA y IIA recibieron incremento para alcanzar los 61.22 y 66 Gy en el lecho tumoral respectivamente. La paciente que fue tratada con IMRT alcanzó los 56 Gy. Tabla 2.

Dosis total.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 30	1	1.4	1.4	1.4
32	1	1.4	1.4	2.8
40	2	2.7	2.8	5.6
42	1	1.4	1.4	6.9
45	1	1.4	1.4	8.3
46	1	1.4	1.4	9.7
52	60	83.8	86.1	98.7
50	1	1.4	1.4	94.4
56	1	1.4	1.4	95.8
58	1	1.4	1.4	97.2
61	1	1.4	1.4	98.6
66	1	1.4	1.4	100
Total	74	97.3	100	

Tabla 2.

Existió una amplia variedad en cuanto a los campos de tratamiento, lo cual fue determinado por factores pronósticos para la recurrencia (etapa clínica, estado ganglionar, etc...) así como el tipo y finalidad del tratamiento. Cinco pacientes (6.7%): sólo campos tangenciales, 3 (4%) campos tangenciales más sobredosis al lecho tumoral, 64 (86.4%) campos tangenciales y a hueco supraclavicular, 1(1.3%) tangenciales más hueco supraclavicular y cuello contralateral y otra (1.3%) tangenciales, hueco supraclavicular y campo directo a directo al primario de manera preoperatoria.

La principal toxicidad por radioterapia fue la radioepitelitis siendo Grado 1 en el 79.9%, Grado 2 en el 18.9% y Grado 3 en el 1.4%. Figura 2. Solo 1 paciente presentó seroma.

Fueron candidatas a quimioterapia 61 pacientes (82.4%), aquellas con etapas tempranas con modalidad adyuvante, el resto de manera neoadyuvante. El esquema más común de adyuvancia fue a base 4 ciclos de adriamicina y ciclofosfamida seguido 12 aplicaciones de

paclitaxel (AC/paclitaxel) y en neoadyuvancia el esquema usado fue el triplete de 5-fluorouracilo, doxorubicina (adriamicina) y ciclofosfamida.

El principal grado de toxicidad asociado a la terapia sistémica fue el grado 2, fatiga en el 77% de las pacientes, gastrointestinal en el 33.8%, astenia en el 13.5% adinamia en el 4.1% y hematológica en el 2.7%, La mucositis reportada fue en el 4.5% de toda la población y fue grado 1.

Recibieron terapia endócrina 56 pacientes (75.6%), no se reportaron los efectos adversos que presentó este grupo de pacientes, de igual forma el tratamiento proporcionado.

La terapia blanco fue proporcionada a 12 pacientes con sobreexpresión del Her 2 neu, ninguna de ellas presentó complicaciones.

Grados de radioepitelitis.

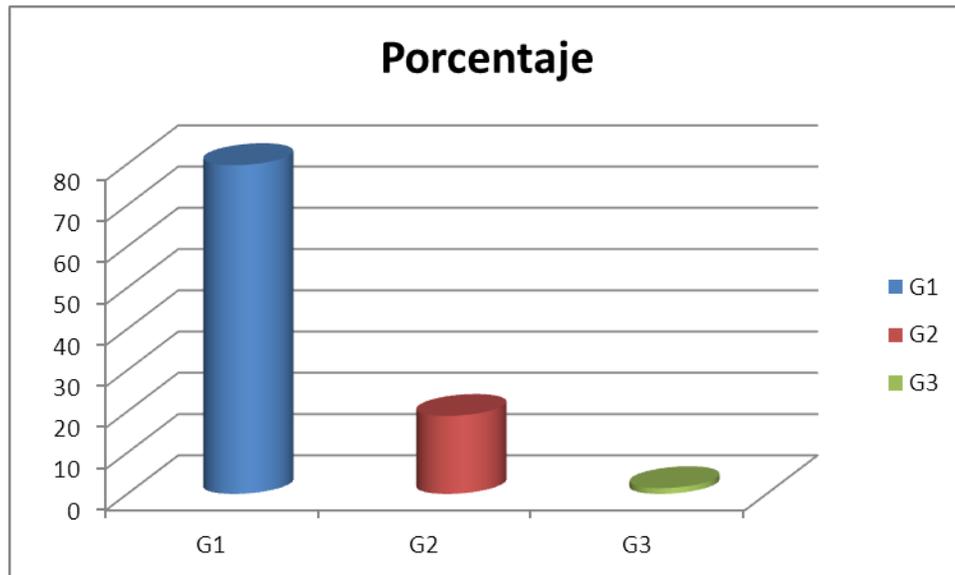


Figura 2.

Control al final del estudio.

La media de seguimiento fue de 34.3 ± 17.8 meses, el mínimo de 8 y el máximo de 96, con una moda de 16.

SEGUIMIENTO (meses)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	8	1	1.4	1.4	1.4
	9	1	1.4	1.4	2.7
	15	3	4.1	4.1	6.8
	16	5	6.8	6.8	13.5
	17	1	1.4	1.4	14.9
	18	3	4.1	4.1	18.9
	19	2	2.7	2.7	21.6
	21	5	6.8	6.8	28.4
	22	2	2.7	2.7	31.1
	23	2	2.7	2.7	33.8
	24	2	2.7	2.7	36.5
	25	2	2.7	2.7	39.2
	26	3	4.1	4.1	43.2
	27	1	1.4	1.4	44.6
	29	1	1.4	1.4	45.9
	30	2	2.7	2.7	48.6
	31	2	2.7	2.7	51.4
	32	4	5.4	5.4	56.8
	33	1	1.4	1.4	58.1
	34	2	2.7	2.7	60.8
	35	2	2.7	2.7	63.5
	37	2	2.7	2.7	66.2
	39	2	2.7	2.7	68.9
	40	2	2.7	2.7	71.6
	42	1	1.4	1.4	73.0
	43	1	1.4	1.4	74.3
	44	1	1.4	1.4	75.7
	45	1	1.4	1.4	77.0
	46	2	2.7	2.7	79.7
	48	2	2.7	2.7	82.4
	49	2	2.7	2.7	85.1
	52	1	1.4	1.4	86.5
	55	1	1.4	1.4	87.8
	65	1	1.4	1.4	89.2
	66	2	2.7	2.7	91.9
	68	1	1.4	1.4	93.2
	69	2	2.7	2.7	95.9
	70	1	1.4	1.4	97.3
	73	1	1.4	1.4	98.6
	96	1	1.4	1.4	100.0
	Total	74	100.0	100.0	

Tabla 3.

Al final del estudio el estado actual de los pacientes fue: 6 con enfermedad estable, 44 libres de enfermedad, 11 con progresión, 2 muertos y 11 perdidos.

La sobrevivencia de acuerdo al estado actual y al tratamiento se muestra en las figuras 4 y 5.

Estado actual.

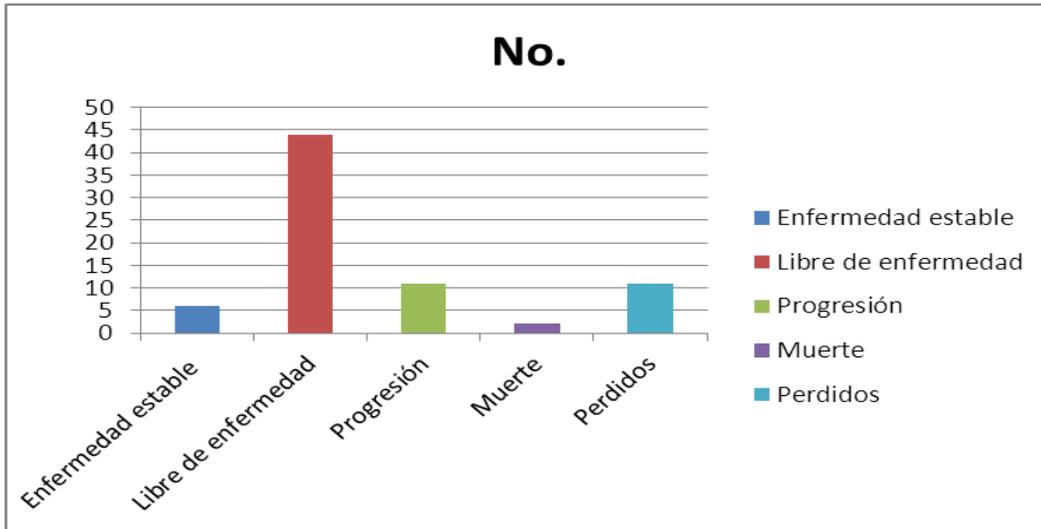


Figura 3.

Funciones de supervivencia

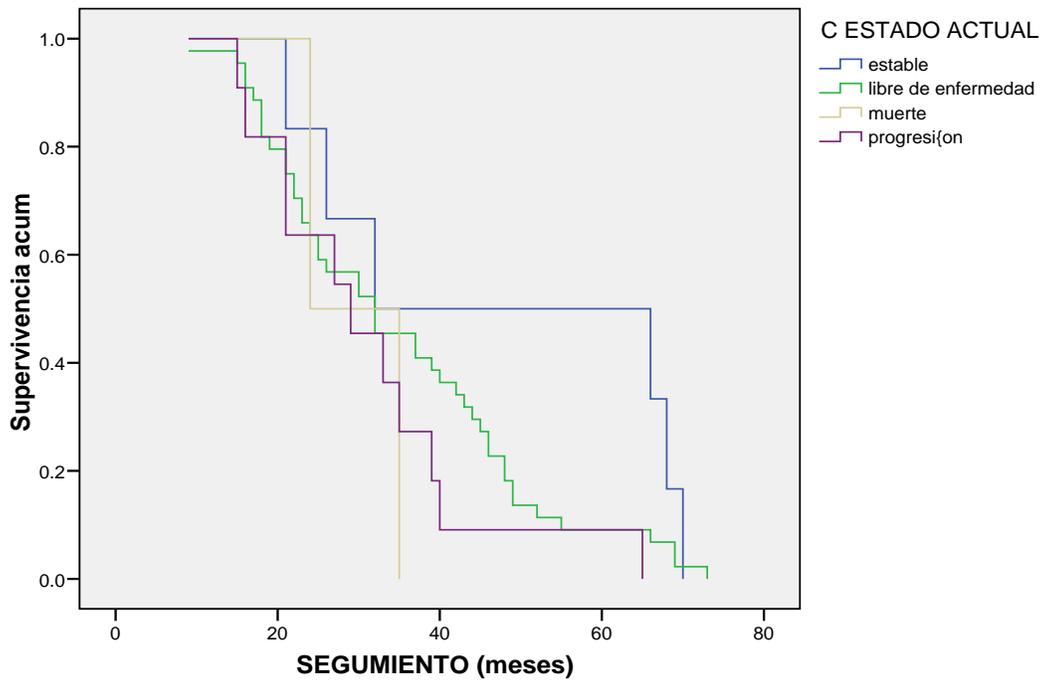


Figura 4.

Funciones de supervivencia

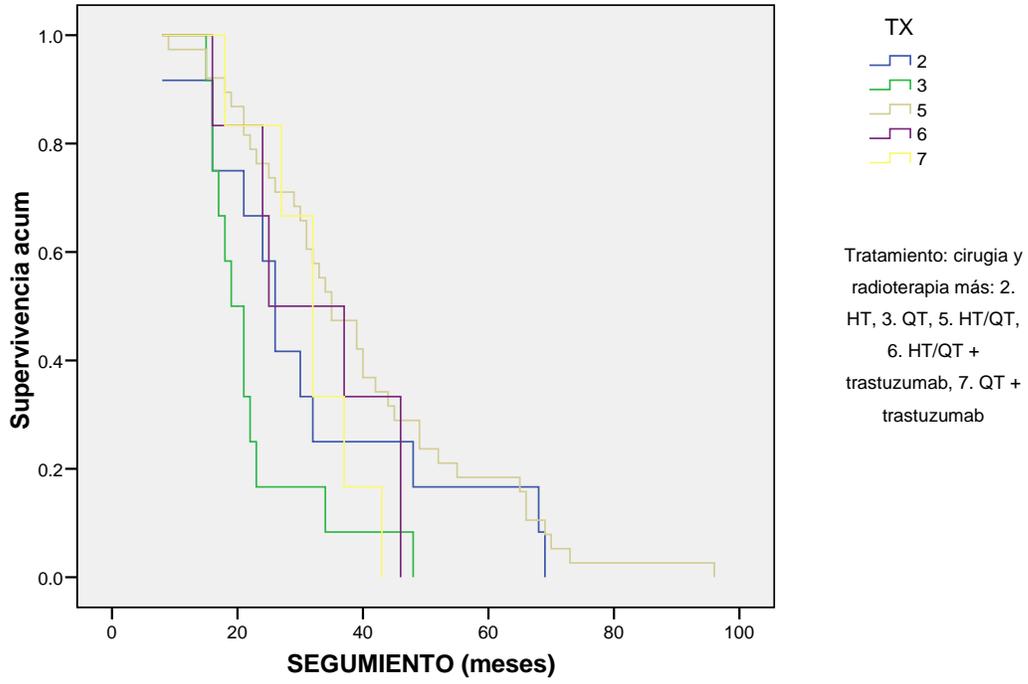


Figura 5.

V. DISCUSIÓN

El tratamiento oncológico de las pacientes geriátricas es todo un reto debido a las características clínicas de este grupo de edad así como a las barreras sociales a las que se enfrentan, requiriendo una mayor atención al respecto, con énfasis a sus comorbilidades y a la probabilidad de desarrollar efectos secundarios al tratamiento.

Con detalle deberán de emplearse los distintos instrumentos disponibles para estratificación del riesgo de morbi-mortalidad y por lo tanto otorgar el tratamiento no sólo en base a la edad, lo que permitirá ofrecerles las distintas terapéuticas consideradas como el estándar en los demás grupos de edad, incluyendo las nuevas técnicas quirúrgicas como lo es la cirugía conservadora.

En este estudio la Diabetes Mellitus tipo 2 y la Hipertensión Arterial Sistémica fueron las principales comorbilidades que presentaron las pacientes y al parecer no fueron limitantes en la decisión y secuencia del tratamiento indicado pues todas ellas contaban con un excelente estado funcional, sin embargo, consideramos que el empleo de escalas geriátricas internacionalmente aceptadas desde el momento de la primera cita puede predecir los distintos riesgos como lo han demostrado Satariano y Yancik ^(94,128) considerando a las comorbilidades factores predictivos de mortalidad en modelos que adicionalmente incluyen la edad y la etapa clínica. La Evaluación Geriátrica Integral propuesta por el Grupo Italiano de Oncología Geriátrica puede ser una excelente opción. ⁽⁹⁷⁾

La mayor proporción de las pacientes fue sometida a mastectomía radical y sólo 2 a cirugía conservadora, sabemos plenamente y en base a la bibliografía revisada que ambos tratamientos quirúrgicos conllevan un bajo riesgo ⁽³⁾, pero la técnica conservadora resulta ser mucho más apropiada ⁽⁹⁸⁾ y tiene la ventaja de un menor tiempo de recuperación ⁽³⁾. Por ello, consideramos que en esta Institución se debe de impulsar y guiar todos los esfuerzos para ofrecer procedimientos no radicales.

Es importante conocer la biología del tumor en este grupo de pacientes, generalmente se son tumores de bajo grado enriquecidos de receptores de estrógenos ⁽¹⁰⁰⁾ lo que permite el uso de la terapia endocrina con impacto en la supervivencia global y sobrevida libre de enfermedad ^(101,103). Sin embargo, se deberá de tener presente la probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares, tromboembólicos y de osteoporosis, los cuales afortunadamente se presentan en pequeños porcentajes ^(104,105)

Por lo que respecta a la quimioterapia, la tendencia en este Hospital es la poliquimioterapia. En esta revisión el esquema AC/paclitaxel fue el más representativo y en términos generales, tuvo buena respuesta; sólo se documentó toxicidad hematológica grado 3 en dos pacientes; el resto de los efectos secundarios fueron de grado 2 o menor. Lo anterior concuerda con la evidencia reportada al respecto ⁽¹⁰⁹⁾ y aunque sabemos que el empleo de TC ofrece una mayor supervivencia libre de enfermedad y no se asocia a cardiopatía (James y col), las antraciclinas pueden ser utilizadas recomendándose seguimiento estrecho y vigilancia de la función cardiaca.

El empleo de la radioterapia fue un componente fundamental en el tratamiento de estas pacientes. El beneficio en la disminución de la tasa de recurrencia local y sobrevida ya ha sido bien establecido ⁽¹¹³⁾, y de igual forma la equivalencia terapéutica con la mastectomía cuando se otorga de manera adyuvante después de la cirugía conservadora ⁽¹¹²⁾. Las técnicas innovadoras de radioterapia como la irradiación parcial acelerada de la mama y la radioterapia intraoperatoria son herramientas útiles y seguras en casos seleccionados. ⁽¹¹⁸⁻¹²⁴⁾ El uso del hipofraccionamiento ofrece la misma oportunidad de control locoregional y sobrevida libre de enfermedad en comparación con el fraccionamiento estándar con la ventaja de una menor duración del tiempo de tratamiento a favor de las dificultades a las que puede estar sujeto el traslado desde la casa al hospital ^(116,117). Se puede obviar el uso de la radioterapia en pacientes mayores de 70 años con tumores pequeños enriquecidos de receptores de estrógenos, con una tasa de falla local menor al 10%. ⁽¹²⁷⁾

La mejora en el tratamiento oncológico basado en la correcta estratificación del riesgo por medio de Escalas Internacionales de Evaluación Geriátrica Integral junto con el conocimiento de las características clínicas de las mujeres mayores, permitirá ofrecer un enfoque multidisciplinario al igual que en las mujeres de otros grupos de edad garantizando al menos que éstas reciban las distintas terapéuticas consideradas en la actualidad como el tratamiento estándar con plena aceptación de los procedimientos quirúrgicos modernos, nuevos esquemas y planes de quimioterapia y radioterapia.

VI. CONCLUSION

El tratamiento oncológico de las pacientes geriátricas con cáncer de mama en la Unidad de radioterapia del Hospital General de México fue bien tolerado con bajas tasas de morbilidad. Al parecer, las comorbilidades en este grupo de pacientes no son una barrera para que reciban el tratamiento considerado como el estándar en los demás grupos de edad.

VI. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Ahmedin Jemal, DVM, PhD. et al, Global Cáncer Statistics, CA Cancer J Clin 2011;61:69–90. VC 2011 American Cancer Society, Inc.
- ² Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. Secretaría De Salud, Subsecretaría De Prevención Y Promoción De La Salud, Dirección General De Epidemiología, Junio 2011
- ³ A.J. Khan and B.G. Haffty et al, Issues in the Curative Therapy of Breast Cancer in Elderly Women, Semin Radiat Oncol 22:295-303, 2012.
- ⁴ Laura Biganzoli, Hans Wildiers et al, Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA), Lancet Oncol, 2012; 13:148-60
- ⁵ Marie-Luise Sautter-Bihl, Rainer Souchon, Bernd Gerber, Adjuvant therapy for women over age 65 with Breast Cancer. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(21): 365–71
- ⁶ Harris J, Lippman M, Morrow M, et al. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- ⁷ Cancer Facts & Figures 2013, American Cancer Society, Inc. Surveillance Research, 2013.
- ⁸ Quinta Revisión del Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del Cáncer Mamario, Colima 2013, Editorial Elsevier.
- ⁹ Cuarta Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev. Gamo 2011;10 (suppl 6).
- ¹⁰ Tercera Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2008;7(suppl 6)
- ¹¹ Devita, Hellman and Rosemberg's, Cancer, Principles & Practice Oncology, 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008
- ¹² Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama.
- ¹³ Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology 2011;260:658-63.
- ¹⁴ Lehman CD, Lee CI, Loving VA, et al. Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. Am J Roentgenol 2012;199:1169-77.
- ¹⁵ Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol 2010;7:18-27.
- ¹⁶ Pauwels EK, Coumou AW, Kostkiewicz M, et al. [F]luoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in oncology: initial staging and evaluation of cancer therapy. Med Princ Pract 2013
- ¹⁷ Moadel RM. Breast cancer imaging devices. Semin Nucl Med 2011;41:229-41.
- ¹⁸ Lieske B, Ravichandran D, Wright D. Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma. Br J Cancer. 2006 Jul 3;95(1):62-6.
- ¹⁹ Liberman L. percutaneous imaging-guided core breast biopsy state of the art at the millennium. AJR 2000;174:1191-1199.

- ²⁰ Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, et al. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2005;33:47-5218-19.
- ²¹ Brown R. Quality management in immunohistochemistry, in quality management in anatomic pathology: promoting patient safety through systems improvement and error reduction. FP. Nakhleh RE, Editor. Northfield: The College of American Pathologists, 2005:93110.
- ²² Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6):907-22.
- ²³ Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY:Springer, 2010:347-76.
- ²⁶ Robles CJ, Ruvalcaba LE, Maffuz A et al. Breast cancer in mexican women under 40. *Ginecol Obstet Mex*. 2011 ;79(8):482-488.
- ²⁵ Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52(9): 1551-1557.
- ²⁶ O'Reilly SM, Camplejohn RS, Millis RR. Proliferative activity, histological grade and benefit from adjuvant chemotherapy in node positive breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:1035-1038.
- ²⁷ Davis BW, Gelber RD, Goldhirsch A, et al. Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials for adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474.
- ²⁸ Pérez and Brady's. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- ²⁹ Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474.
- ³⁰ Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003;21:1973.
- ³¹ Oyama T, Koibuchi Y, McKee G. Core needle biopsy (CNB) as diagnostic method for breast lesions: comparison with fine needle aspiration cytology (FNA). *Breast Cancer* 2004;11:339-342
- ³² Ravdin PM. Is Her2 of value in identifying patients who particularly benefit from anthracyclines during adjuvant therapy? A qualified yes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:80.
- ³³ Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808.
- ³⁴ Puztai L, Ayers M, Simmans FW, et al. Emerging science: prospective validation of gene expression profiling-based prediction of complete response to neoadjuvant paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:1.
- ³⁵ Fisher B, Anderson S, Eryant *Jet 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(16):1233-1241.
- ³⁶ 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(16): 1227-1232
- ³⁷ Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-888.

- ³⁸ Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):927-933.
- ³⁹ Veronesi U, Paganelli G, Viale G *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-553.
- ⁴⁰ Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2006; 106(1):4-16.
- ⁴¹ Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN *et al.* Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364(5):412-421.
- ⁴² Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-7720.
- ⁴³ Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-575.
- ⁴⁴ D'Souza N, Darmanin G, Fedorowicz Z. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD008674.
- ⁴⁵ Zendejas B, Moriarty JP, O'Byrne J *et al.* Cost-effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy versus routine surveillance in patients with unilateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 ;29(22):2993-3000.
- ⁴⁶ Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365(9472): 16871717.
- ⁴⁷ Ferguson r, Wilcken N, Vagg R Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004421.
- ⁴⁸ Bonilla L, Ben AI, Vidal L *et al.* Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(24): 1845-1854
- ⁴⁹ Bonilla L, Ben AI, Vidal L *et al.* Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(24): 1845-1854.
- ⁵⁰ Jones S, Holmes FA, Q'Shaughnessy J *et al.* Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27(8): 1177 -1183.
- ⁵¹ Martin M, Segui MA, Anton A *et al.* Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363(23):2200-2210.
- ⁵² Piccart Gebhart MJ, Procter M *et al.* Trastuzumab and adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16): 1659-1672.
- ⁵³ Gianni L, Dafni U, Gelber RD *et al.* Treatment with trastuzumab for 1 year and adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(3):236-244.
- ⁵⁴ Perez EA, Romond EH, Suman VJ *et al.* Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts*;25(18_suppl%U2007.http://11meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/512):512.
- ⁵⁵ Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F *et al.* Trastuzumab in the adjuvant treatment of early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008;13(6):620-630.

- ⁵⁶ Joensuu H, Bono P, Kataja V *et al.* Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5685-5692.
- ⁵⁷ Curigliano G, Viale G, Bagnardi V *et al.* Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5693-5699.
- ⁵⁸ Gonzalez Angulo AM, Litton JK *et al.* High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5700-5706.
- ⁵⁹ Chia S, Norris B, Speers C *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5697-5704.
- ⁶⁰ Davies C, Godwin J, Gray R *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-784.
- ⁶¹ Cuzick J, Ambrosini L, Davidson N *et al.* Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369(9574):1711-1723
- ⁶² Howell A, Cuzick J, Baum M *et al.* Results of the ATAC (Atimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-62.
- ⁶³ Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A *et al.*, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9(1):45-53.
- ⁶⁴ Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS *et al.* A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(26):2747-2757.
- ⁶⁵ Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B *et al.* 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;25(5):486-492.
- ⁶⁶ Dowsett M, Cuzick J, Ingle J *et al.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28(3):509-518.
- ⁶⁷ Cuzick J, Sestak J, Baum M *et al.* Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (12): 1135-1141
- ⁶⁸ Coombes RC, Hall E, Gibson LJ *et al.* A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081-1092.
- ⁶⁹ Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF *et al.* Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369(9561):559-570.
- ⁷⁰ Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P *et al.* Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006; 17(suppl. 7):vii 0-14.
- ⁷¹ Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E *et al.* Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer-Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20(24):4621-4627.
- ⁷² Jonat W, Gnant M, Boccardo F *et al.* Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7(12):991-996
- ⁷³ Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM *et al.* Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39(16) :231 0-231 7.

- ⁷⁴ van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C *et al.* Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9762):321-331
- ⁷⁵ Peto R, Davies C. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11 500 women preliminary results. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106
- ⁷⁶ Gray RG, Rea DW, Handley K *et al.* aTTom (adjuvant Tamoxifen-To offer more?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor positive (ER+) or ER untested breast cancer-Preliminary results. *ASCO Meeting Abstracts*.
- ⁷⁷ Goss PE, Ingle J N, Martino S *et al.* Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(17): 1262-127 1.
- ⁷⁸ Jakesz R, Greil R, Gnant M *et al.* Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(24): 1845-18 53.
- ⁷⁹ Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011.
- ⁸⁰ Romestaing P, Lehingue, Carrie e *et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France.] *Clin Oncol* 1997; 15 (3):963-968.
- ⁸¹ Bartelink H, Horiot JC, Poortman s P *et al.* Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl Med* 2001; 345(19): 1378- 1387.
- ⁸² Clarke M, Collins R, Darby S *et al.* Effects of radiotherapy and of differences in me extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-2106.
- ⁸³ Whelan TJ, Olivotto 1, Ackerman 1 *et al.* NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2011;29(18_suppl)%U [http:// meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/18_suppl/LBA1003](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/18_suppl/LBA1003) :LBA 1 003.
- ⁸⁴ Whelan TJ, Pignol J P, Levine MN *et al.* Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl Med* 2010;362(6):513-520.
- ⁸⁵ Gianni L, Valagussa P, Zambetti M *et al.* Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 200 1;28(1): 13-29.
- ⁸⁶ Fisher B, Bryant J, Wolmark N *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *Clin Oncol* 1998;16(8):2672-2685.
- ⁸⁷ Bear HD, Anderson S, Brown A *et al.* The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003;2 1 (22):4 165-4174.
- ⁸⁸ Hanrahan EO, Hennessy BT, Vattero V. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(9): 1477-1491 .
- ⁸⁹ Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A *et al.* Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 2002; 80(1):4- 11.
- ⁹⁰ Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis O *et al.* Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3676-3685 .
- ⁹¹ Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced

breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 201 0;375(9712):377-384.

⁹² Untch M, Rezai M, Loibl S *et al.* Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 20 1 0;28(1 2) :2024-2031.

⁹³ Fish EB, Chapman JA, Link MA: Competing causes of death for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 5:368-375, 1998.

⁹⁴ Satariano WA, Ragland DR: The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 120:104- 110, 1994

⁹⁵ Bergman L, Dekker G, van Leeuwen FE, *et al*: The effect of age on treatment choice and survival in elderly breast cancer patients. *Cancer* 67:2227-2234, 1991

⁹⁶ Guralnik JM: Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol* 6:376-380, 1996

⁹⁷ Repetto L, Fratino L, Audisio RA, *et al*: Comprehensive geriatric assessment adds information to eastern cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: An Italian Group for Geriatric Oncology study. *J Clin Oncol* 20:494-502, 2002

⁹⁸ Sandison AJ, Gold DM, Wright P, *et al*: Breast conservation or mastectomy: Treatment choice of women aged 70 years and older. *Br J Surg* 83:994-996, 1996

⁹⁹ Ring A, Reed M, Leonard R, *et al*: The treatment of early breast cancer in women over the age of 70. *Br J Cancer* 105:189-193, 2011

¹⁰⁰ Fisher B, Jeong JH, Bryant J, *et al*: Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: Long-term findings from national surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 364:858-868, 2004

¹⁰¹ EBCTCG: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005

¹⁰² Crivellari D, Sun Z, Coates AS, *et al*: Letrozole compared with tamoxifeno for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: The BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 26:1972-1979, 2008

¹⁰³ Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, *et al*: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100- Month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9:45-53, 2008

¹⁰⁴ Cuppone F, Bria E, Verma S, *et al*: Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 112:260- 267, 2008

¹⁰⁵ Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, *et al*: Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: Safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 25:5715-5722, 2007

¹⁰⁶ Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, *et al*: Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: Results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Res* 12:R24, 2010

¹⁰⁷ Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, *et al*: Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: The SABRE trial. *J Clin Oncol* 28:967-975, 2010

¹⁰⁸ Muss HB, Woolf S, Berry D, *et al*: Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 293: 1073-1081, 2005

¹⁰⁹ Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, *et al*: Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 360:2055- 2065, 2009

- ¹¹⁰ Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al: Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 25:3808-3815, 2007
- ¹¹¹ Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al: Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26:778-785, 2008
- ¹¹² EBCTCG, Collins R, Darby S, et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087-2106, 2005
- ¹¹³ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Metaanalysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707-1716, 2011
- ¹¹⁴ Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, et al: Stroke rates and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24:2779-2785, 2006
- ¹¹⁵ Smith GL, Smith BD, Giordano SH, et al: Risk of hypothyroidism in older breast cancer patients treated with radiation. *Cancer* 112:1371- 1379, 2008
- ¹¹⁶ Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al: The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet* 371: 1098-1107, 2008
- ¹¹⁷ Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94:1143-1150, 2002
- ¹¹⁸ Chen PY, Vicini FA, Benitez P, et al: Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation: A method of radiation delivery by interstitial brachytherapy for the treatment of early stage breast carcinoma. *Cancer* 106:991-999, 2006
- ¹¹⁹ Chen PY, Wallace M, Mitchell C, et al: Four-year efficacy, cosmesis, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:991-997, 2010
- ¹²⁰ Vicini FA, Chen P, Wallace M, et al: Interim cosmetic results and toxicity using 3D conformal external beam radiotherapy to deliver accelerated partial breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1124-1130, 2007
- ¹²¹ Goyal S, Khan AJ, Vicini F, et al: Factors associated with optimal cosmetic results at 36 months in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI) on the American Society of Breast Surgeons (ASBrS) MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol* 16:2450-2458, 2009
- ¹²² Khan AJ, Vicini F, Beitsch P, et al: Local control, toxicity, and cosmesis in women younger than 50 enrolled onto the American Society of Breast Surgeons MammoSite radiation therapy system registry trial. *Ann Surg Oncol* 16:1612-1618, 2009
- ¹²³ Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al: Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *J Am Coll Surg* 209:269-277, 2009
- ¹²⁴ Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 376:91-102, 2010
- ¹²⁵ Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:963-970, 2004
- ¹²⁶ Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al: Lumpectomy plus tamoxifeno with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:971-977, 2004
- ¹²⁷ Hughes K, Schnaper L, Cirrincione C, et al: Lumpectomy plus tamoxifeno with or without irradiation in women age 70 or older with early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 28:69, 2010

¹²⁸ Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al: Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. JAMA 285:885-892, 2001

VIII. ANEXOS

Anexo 1: Clasificación BIRADS

Categoría	Descripción	Recomendaciones
0	Insuficiente para diagnóstico. Existe 13% de posibilidad de malignidad.	Se requieren de imágenes mastográficas adicionales u otros estudios como ultrasonido y resonancia magnética, así como de la comparación con los estudios previos.
1	Negativo. Ningún hallazgo que reportar.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
2	Hallazgos benignos	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
3	Hallazgos probablemente benignos. Menos del 2% de probabilidad de malignidad.	Requiere de seguimiento por imagen. Hallazgos dudosos, de manera semestral por dos o tres años.
4	Hallazgos de sospecha de malignidad: Se subdivide en: 4a - Baja sospecha de malignidad. 4b – Sospecha intermedia de malignidad. 4c – Hallazgos moderados de sospecha de malignidad	Requiere biopsia.
5	Clásicamente maligno	Requiere Biopsia
6	Con diagnóstico histológico de malignidad	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.

Anexo 2: Subtipos moleculares del cancer de mama.

Subtipo	%	Aproximación Inmunohistoquímica
Basal	15-20%	RE, RPr, HER-2 negativos Expresión de Ki67 alta EGFR positivo CK 5-6, CK 14 y 17
HER-2 +	10-15%	RE y RPr negativos, HER-2 positivo
Luminal A	40%	RE y RPr positivos, HER-2 negativo Ki67 <14%
Luminal B	20%	RE negativos/positivos RPr positivos, HER-2 negativos/positivos Ki 67 > 14%

Anexo 3. Clasificación clínica TNM

	Tumor primario
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis CDIS	Carcinoma Ductal in situ
Tis CLIS	Carcinoma Lobulillar in situ
Tis Paget	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

	Ganglios linfáticos regionales (clínico)
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente).
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
N2 b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.

	Ganglios linfáticos regionales (patológico)
pNX	No se estudiaron los ganglios regionales.
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores a 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pN0 (i-)	Sin metástasis histopatológicas y con Inmunohistoquímica negativa.
pN0 (i+)	Sin metástasis histopatológicas pero con Inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores a 0.2 mm.
pN0 (mol-)	Sin metástasis por histopatología ni estudios de RT-PCR.
pN0 (mol+)	Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn).
pN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN1mi	Micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm).
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de gangliocentinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor a 0.2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor a 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen).
pN3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.

Anexo 4: ECOG

Categoría 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
Categoría 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
Categoría 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales sólo.
Categoría 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
Categoría 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
Categoría 5	El paciente está moribundo o morirá en horas.

