



Artículo Científico

Evaluación Y Manejo De La Enfermedad Temprana Y Localmente Avanzada: 1er Consenso Nacional Del Cáncer De Mama de la Sociedad Panameña de Oncología (SPO) Evaluation and Management of Early and Locally Advanced Disease: 1st National Consensus of Breast Cancer of the Panamanian Society of Oncology (SPO)

Cukier Moises*, Arauz Erick**, Barrera Irma***, Ruiz Maylin****, Franco Karla*****, Crismatt Alejandro**.

*Servicio de Cirugía Oncológica, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá. **Servicio de Oncología Médica, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá. ***Servicio de Patología, Hospital Santo Tomás, Panamá. ****Servicio de Radiología, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá. *****Servicio de Radioterapia, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá.

Palabras Claves:

Cáncer de Mama, Mastectomía, Radioterapia, Ganglio centinela, Cirugía Conservadora, Adyuvancia, neoadyuvancia.

Key Words:

Breast Cancer, Mastectomy, Radiotherapy, Sentinel lymph node, Conservative surgery, Adjuvant, neoadjuvant.

Correspondencia a:
Dr. Moisés Cukier.

Correo electrónico:
moisescukier@gmail.com

Los autores declaran no tener conflicto de interés en la publicación de este trabajo.

El autor declara haber obtenido consentimiento informado de todo paciente participante. Los autores declaran autogestion como fuente de financiamiento.

Resumen

El manejo de los pacientes con cáncer de mama temprano o localmente avanzado requiere de la evaluación inicial de un grupo de médicos familiarizados con el diagnóstico, estadificación y tratamientos de estas enfermedades, de tal manera que se pueda optimizar los resultados no solamente oncológicos (Curación), sino también cosméticos. La decisión sobre el tratamiento local (cirugía y Radioterapia) y sistémico (Quimioterapia y Hormonoterapia) está basada en las características clínicas y moleculares de tumor, así como por las preferencias del paciente.

Summary

The management of patients with early or locally advanced breast cancer requires the initial evaluation of a group of physicians familiar with the diagnosis, staging and treatment of these diseases, in order to optimize the results not only oncological (Healing), but also cosmetics. The decision on local treatment (surgery and Radiotherapy) and systemic treatment (Chemotherapy and Hormonotherapy) is based on the clinical and molecular characteristics of the tumor, as well as on the patient's preferences.

Abordaje Inicial

1.a: ¿Dónde deben ser manejados los pacientes recién diagnosticados con cáncer de mama?

A nivel nacional, no existen normas de referencia de estos pacientes a centros especializados. Muchos casos son referidos al Instituto Oncológico Nacional (ION) después de haber iniciado el manejo y toma de decisiones. EUSOMA (The European Society of Breast Cancer Specialists) recomienda que un Centro Especializado en Cáncer de Mama, debe ser del tamaño suficiente para atender al menos 150 casos de Cáncer de Mama (De todas las edades y etapas). La razón de recomendar un número mínimo, es para garantizar una carga de trabajo suficiente para mantener la experiencia de cada miembro del equipo y porque la supervivencia del cáncer de mama está relacionada con el número de casos tratados por año. Todos los tratamientos primarios se deben llevar a cabo bajo la dirección del Centro Especializado en Cáncer de Mama (Cirugía, Quimioterapia, Radioterapia). Este equipo debe incluir como mínimo: cirujano especializado, oncólogo médico, radio-oncólogo, radiólogo especializado y patólogo. Otros miembros recomendados son: cirugía plástica, genetista, psico-oncología - psiquiatría y fisioterapia [1].

1.a: Recomendaciones

1.a.1: Manejar todos los casos en centros, que cuenten con el equipo multidisciplinario especializado en el manejo del cáncer de mama (33 votos a favor/0 en contra).

1. b: ¿Qué estudios de imagen y de patología son los recomendados, antes de iniciar el manejo temprano de la enfermedad?

El diagnóstico de cáncer de mama se basa en el examen clínico en combinación con los estudios de imágenes, y la evaluación patológica. El examen clínico incluye la palpación bimanual de los senos y los ganglios linfáticos loco-regionales y la evaluación de metástasis a distancia (huesos, hígado y pulmones). Las imágenes incluyen mamografías y ultrasonidos bilaterales de los ganglios linfáticos mamarios y regionales [2]. La resonancia magnética de la mama no se recomienda de forma rutinaria, pero se debe considerar en casos de: cáncer de mama familiar asociado con mutaciones BRCA, implantes mamarios, cánceres lobulares, sospecha de multifocalidad/multicentricidad (particularmente en cáncer de mama lobular), o grandes discrepancias entre las imágenes convencionales y el examen clínico. La resonancia también se puede recomendar antes de la quimioterapia neoadyuvante para evaluar la respuesta a la quimioterapia sistémica cuando los hallazgos de las imágenes convencionales no son concluyentes (ganglio linfático axilar positivo con tumor primario oculto en la mama [3]. Tal como se discutió en el primer manuscrito, el reporte de patología debe incluir toda la información histopatológica (pronóstico y predictiva) necesaria para la toma de decisiones terapéuticas. Al momento del diagnóstico, se deben solicitar los receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y el del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER-2).

1.b: Recomendaciones

1.b.1: Antes de iniciar el manejo definitivo de la enfermedad temprana, se debe realizar Mamografía/USG bilateral de las mamas, y USG de las axilas. En caso de Ganglios sospechosos, se recomienda BAAF (33 votos a favor/0 en contra).

1.b.1: Se debe solicitar los receptores de estrógeno, progesterona y Her-2 antes de la toma de decisión sobre el tratamiento definitivo (33 votos a favor/0 en contra).

Manejo De Enfermedad Temprana: Estrategias De Control Local

2.a: Enfermedad no palpable

En casos de enfermedad no palpable, se recomienda la cirugía conservadora de mama (resección parcial con márgenes negativos + radioterapia) guiada por marcaje preoperatorio. La Mastectomía total se debe considerar solo en casos de enfermedad no palpable extensa, en la que no se pueda ofrecer conservación.

Existen tres modelos de marcajes: los metálicos, los de carbono al 4 % y los que utilizan material radioactivo. Los primeros, con las múltiples variantes existentes, son más fáciles de seguir en el quirófano que las soluciones de carbono. Sin embargo, los marcajes de carbono son más inocuos, no requieren su colocación en los momentos previos a la cirugía y no se movilizan. Los de material radioactivo, utilizan semillas radioactivas inyectadas intra-

tumoralmente para luego ser localizadas por control gammagráfico, tienen la ventaja del bajo riesgo de movilización en comparación con los alambres o arpones [4,5].

En Panamá contamos con el marcaje con alambre (aguja de Kopans) y se puede realizar guiado por mamografía, ultrasonido o resonancia magnética (dependiendo del método de identificación de la lesión y la experiencia del especialista). Guiado por resonancia requiere de antenas dedicadas para mama, así como el compresor fenestrado y agujas compatibles [6].

El marcaje previo a la cirugía conservadora, se debe realizar el mismo día de la cirugía, 1 o 2 horas antes del procedimiento. En caso de guía mamográfica, una vez colocado, se deberá corroborar su posición en dos planos (cráneo-caudal y lateral) y fijar (con dispositivos especiales para ello o con un adhesivo). Guiado por ultrasonido tiene la ventaja de una visualización en tiempo real y sin uso de radiación, es de bajo costo y la posición de la paciente llega a ser mejor tolerada. Una vez colocado, se recomienda realizar un esquema (dibujo) que represente los planos cráneo-caudal y lateral.

2.a: Recomendaciones

2.a.1: Se recomienda el marcaje preoperatorio por cualquiera de los 3 métodos descritos (Metálico, carbono, radioactivo). La utilización de uno en particular dependerá de la disponibilidad del método de marcaje y la experiencia del grupo multidisciplinario. (32 votos a favor/ 0 en contra)

2.b: Enfermedad palpable: cirugía conservadora vs mastectomía

En casos de enfermedad palpable en la mama, las opciones de manejo quirúrgico con equivalencia oncológica son la cirugía conservadora de mama (resección con márgenes negativos + radioterapia) y la mastectomía. A pesar de que la tendencia global es ofrecer cirugía conservadora en la mayoría de los casos, se considera de elección a la mastectomía total en los siguientes casos; multicentricidad, relación tumor/mama que resulte en pobre cosmesis, inhabilidad de conseguir márgenes negativos luego de múltiples intentos conservadores, contraindicación para radioterapia o por elección del paciente [7].

La cirugía conservadora de mama debe ser realizada por cirujanos entrenados en esta técnica, y su objetivo primordial es conseguir márgenes negativos al mismo tiempo que se preserve la cosmesis. Las técnicas oncoplasticas pueden ser utilizadas en casos seleccionados. La evaluación de los márgenes en el informe de patología debe incluir si está negativo o positivo (en el área teñido de tinta), la localización anatómica del margen comprometido y la distancia tumoral del borde teñido (en caso de ser negativo, en milímetros) [8]. En caso de márgenes negativos, internacionalmente se considera para carcinoma invasor la no presencia de células tumorales en el borde de tinta y para carcinoma in situ una distancia $\geq 2\text{mm}$ [9,10].

Las opciones de mastectomía, en caso de estar indicada o considerarla, incluyen: mastectomía simple, mastectomía preservadora de piel y mastectomía preservadora de complejo areola-pezones. Estas tres intervenciones deben ir acompañadas de ofrecer opciones de reconstrucción inmediata o retardada, dependiendo del caso. La reconstrucción inmediata tiene ventajas cosméticas y psicológicas, sin embargo, no siempre es recomendada (por ejemplo: impacto de la radioterapia postoperatoria en implantes, carcinoma inflamatorio de la mama y preferencias de la paciente) [11].

2.b: Recomendamos

2.b.1: Considerar cirugía conservadora de mama como equivalente a mastectomía total (30 votos a favor/0 en contra).

2.b.2: En casos de realizar cirugía conservadora de mama: (30 votos a favor/ 1 en contra).

2.b.3: Con respecto a los márgenes negativos se considera aceptable (31 votos a Favor/0 en contra).

2.b.4: La elección del tipo de mastectomía y potencial reconstrucción debe ser por un equipo multidisciplinario que tome en cuenta para cada caso: consideraciones anatómicas, resultados oncológicos y preferencias del paciente (33 votos a favor/0 en contra).

2.c: Manejo quirúrgico de la axila

Este es uno de los aspectos más controversiales en el manejo de cáncer de mama. Se dividen en dos grupos luego de la evaluación preoperatoria clínico/radiológica: axila negativa y axila positiva.

Actualmente la biopsia del ganglio centinela es el estándar en el manejo de axila negativa, tanto para diagnóstico (todos los casos) como tratamiento (casos seleccionados). La técnica de biopsia de ganglio centinela debe ser realizada por cirujanos entrenados, con el objetivo de obtener tasas aceptables de identificación (> 95%) y de falsos negativos (< 10%) [12,13].

La técnica de ganglio centinela actualmente incluye las siguientes opciones: radioisótopo (Tc99m), tinte biológico (azul patente o azul isosulfan), fluorescencia verde indocianina y trazador paramagnético + tinte óxido ferroso (Sentimag®).

2.c: Recomendaciones

2.c.1 La técnica de ganglio centinela (basado en las diferentes opciones disponibles) debe ser realizado por equipo multidisciplinario especializado. (33 votos a favor/0 en contra)

2.c.2: La biopsia de ganglio centinela en todos los casos como herramienta diagnóstica y de estadiaje estándar. (32 votos a favor/0 en contra)

2.c.3: La biopsia de ganglio centinela se considera el tratamiento quirúrgico definitivo estándar en casos de: (34

Tabla 1. Criterios de Inclusión y Exclusión del estudio Z011

Criterio de inclusión	Criterio de Exclusión
Cáncer de Mama etapa clínica T1 ó T2, N0	Candidatos a Radioterapia de tercer campo (Axila-Clavículas) o Radioterapia Parcial Acelerada
Metástasis a ganglio centinela detectadas por Hematoxilina Eosina	Metástasis a ganglio Centinela detectadas por Inmunohistoquímica
Lumpectomía con Radioterapia Externa Adyuvante	Ganglios Fijos entre sí
Terapia sistémica adyuvante según lo recomendado	3 o mas ganglios centinelas
Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg. 2010;252(3):426-32; discussion 432-3.	

votos a favor/0 en contra).

- Ganglio centinela patológicamente negativo
- Ganglio centinela con presencia de células tumorales aisladas (< 0.2 mm)
- Ganglio centinela positivo pero que cumpla con los criterios del estudio Z0011
- T1 o T2, 1 o 2 ganglios positivos, ausencia de extensión extracapsular, cirugía conservadora de mama (Ver Tabla 1),

2.c.4: La disección axilar (niveles 1 y 2) se recomienda como tratamiento definitivo estándar en los siguientes casos (29 votos a favor/0 en contra):

- Axila positiva (clínico o radiológica)
- Casos que no cumplan con los criterios del estudio Z0011

2.c.5: Recomendamos discutir en sesión multidisciplinaria la decisión de ganglio centinela vs disección axilar, en los siguientes escenarios (28 votos a favor/0 en contra):

- Mastectomía total y biopsia de ganglio centinela positivo
- Casos que no cumplan los criterios de estudio Z0011
- Manejo de la axila post-neoadyuvancia

2.d: Indicaciones de Radioterapia

La radioterapia es parte integral en el manejo de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y temprano, en tres escenarios: post cirugía conservadora, post mastectomía y radiación regional (axila, pared torácica).

La cirugía conservadora de mama junto con la radioterapia externa adyuvante es equivalente a la mastectomía total [14]. Utilizar la Radioterapia adyuvante luego de la cirugía conservadora disminuye el riesgo de recurrencia a 10 años en un 15.4% y de muerte por cáncer de mama a 15 años en un 3.8% [15]. Se debe considerar la radioterapia limitada al lecho quirúrgico ("boost irradiation") en los pacientes con las siguientes características: < 50 años, tumores grado 3 e invasión vascular [16].

La radioterapia post-mastectomía en pacientes con ganglios positivos reduce el riesgo de recurrencia a 10 años

en un 10% y disminuye riesgo de muerte por cáncer de mama a 20 años en un 8% [17]. El beneficio de la radioterapia es independiente del número de ganglios involucrados y de la administración de terapia sistémica adyuvante [18].

La radioterapia ganglionar regional (área ganglionar axilar, mamaria interna y supraclavicular medial) reduce las recurrencias en los pacientes con enfermedad ganglionar y en aquellos sin enfermedad ganglionar pero con características de alto riesgo (mayores de 5 cm, de 2 a 5 cm o con menos de 10 ganglios disecados con al menos una de las siguientes factores: invasión vascular, alto grado y receptores de estrógeno negativo), por lo que se debe evaluar su uso en estas situaciones [19].

2.d: Recomendaciones

2.d.1: Recomendamos Radioterapia post Cirugía conservadora en todas las pacientes con tumores infiltrantes resecados con márgenes libres, independientemente del estado menopáusico y factores de riesgo (34 votos a favor/1 en contra).

2.d.2: Recomendamos Radioterapia Post mastectomía en los pacientes con tumores infiltrantes con alto riesgo de recidiva local: T3-4, N2-3 y casos seleccionados T1-2 N0-1 (considerar factores de riesgo; invasión linfocascular, grado 3, T $\geq$ 2cm, margen cercano o comprometido, edad < 50 años) (32 votos a favor/0 en contra).

2.d.4: Radioterapia a la cadena ganglionar mamaria interna: si existe afectación de la misma o el tumor se localiza en los cuadrantes internos (33 votos a favor/3 en contra).

Procesamiento De La Muestra (Patología)

3. a: Manejo de la pieza quirúrgica

Para una correcta preservación es necesario que las piezas quirúrgicas se remitan al servicio de anatomía patológica integra (sin seccionar) y lo más rápidamente posible después de la exéresis [20]. El proceso de fijación incluye una serie de reacciones químicas que dan lugar a unos entrecruzamientos entre proteínas y ácidos nucleicos de forma que se detiene el proceso de degradación nuclear una vez se ha interrumpido el suministro sanguíneo a las células. El medio de fijación estándar es el formol al 10 % tamponado [21-23]. Antes de procesar cualquier espécimen, el patólogo debe conocer la historia clínica y los hallazgos en estudios de imágenes, así como cualquier resultado anterior de biopsias por aguja [21]. En la Tabla 2 y 3 se resumen los pasos a seguir para el manejo de la pieza en caso de cirugía conservadora y mastectomía con componente axilar, respectivamente.

3. b: Recomendaciones

3. b.1: Se debe fijar el tejido no más de una hora luego de su extracción y se recomienda 24 a 48 horas de tiempo de fijación (35 votos a favor/0 en contra).

3. b.2: La descripción patológica de la pieza quirúrgica

Tabla 2. Manejo de la Muestra en caso de Cuadrantectomía (Mastectomía Parcial)

Procedimiento	Descripción
Medir el espécimen	Medir en 3 dimensiones Relación con la piel, fascia, músculo si están presentes Distancia de cualquier lesión a los márgenes de resección
Teñir toda la pieza	
Seccionar espécimen	Intervalos de 4 mm De ser posible obtener estudio Radiográfico de las rebanadas del espécimen
Descripción del tejido	Describir Tumores: medirlas, consistencia, color, bordes
Muestra para receptores/Her2	
Secciones histológicas	Especimen < 3 cm: incluirlo en su totalidad Especimen > 3 cm: toda la lesión macroscópica o 3 bloques tisulares consecutivos o 3 bloques tisulares para un tumor de 2cm y un bloque por cada cm adicional. Cortes representativos de los márgenes

Tabla 3. Manejo de la Muestra en caso de Mastectomía con Componente Axilar

Procedimiento	Descripción
Pesar el espécimen	
Orientar el Especimen	Grasa Axilar: marcador lateral Sección Quirúrgica del Músculo: Marcador superior
Medir estructuras	Piel, areola, pezón y tejido axilar si está presente
Describir Características Externas de la piel	Piel, pezón, areola: Medir, forma, color, localización, descripción de la cicatriz, eritema, edema, aplanamiento, retracciones y ulceración.
Palpación del Especimen	Por masas o nódulos
Marcar la superficie en 4 cuadrantes	A través y perpendicular al pezón
Remover el pezón	Si está erecto se corta transversal, y si está invertido se corta perpendicular a la superficie de la piel (2-3 mm)
Seccionar	Cortes longitudinales al tejido mamario: 0.5 a 1.0 cm de espesor Presencia de ductos dilatados o quistes (Tamaño, número, localización, contenido) Presencia de masas (Número, Tamaño, forma, consistencia, color, presencia de necrosis y/o hemorragia, ubicación, distancia del pezón, profundidad debajo de la piel y distancia al margen quirúrgico)
Examen de las rebanadas	
Toma de muestra	3 muestras de cada tumor o de cada área sospechosa y áreas representativas de cada cuadrante.

debe ser exhaustiva y sistemática. Y se sugieren protocolos de evaluación unificados (35 votos a favor/1 en contra).

3. b.3: En caso de disección axilar: incluir todos los nódulos (número y tamaño). Se deben incluir todos los ganglios completos (36 votos a favor/0 en contra).

3. c: Evaluación y reporte de ganglio centinela

El principal objetivo de la evaluación del ganglio centinela

es la detección de macrometástasis (>2 mm). Los ganglios se deben seccionar en su eje transversal a intervalos de 2 mm y se evalúa microscópicamente cada sección con hematoxilina y eosina (H-E), de cada bloque de parafina [24]. La evaluación del ganglio centinela incluye: diez cortes definitivos en parafina, seriados, con intervalo de 200 micras e inmunohistoquímica (citoqueratinas AE1/AE3) en el corte #5 (sólo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar). El reporte de patología debe ser exhaustivo y los más completo posible, por lo que sugerimos se utilice el reporte sinóptico (Tabla 4) recomendado por la Sociedad Americana de Patología [23].

3. d: Recomendaciones

3. d.1: En caso de ganglio centinela negativo, reportar por hematoxilina-eosina (36 votos a favor/0 en contra).

3. d.2: En caso de ganglio positivo se debe reportar como; macro metástasis (metástasis mayores a 2 mm), micro metástasis (0.2 mm hasta 2 mm de dimensión mayor), células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores a 0.2 mm). Se debe evaluar la presencia de invasión extra nodal (mínima o prominente - < 1 mm o > 1 mm de la cápsula, respectivamente). (36 votos a favor/0 en contra)

3. d.3: El informe de patología debe ser en forma de Reporte Sinóptico (37 votos a favor/0 en contra)

Manejo Neoadyuvante

4.a: ¿En qué pacientes recomendamos el uso de terapia sistémica neoadyuvante?

El concepto de terapia neoadyuvante (ofrecer tratamiento sistémico antes de la cirugía) para el cáncer de mama temprano (CMT), sin metástasis a distancia, ha cambiado sustancialmente durante las dos últimas décadas. Utilizada inicialmente en grandes tumores inoperables [25] con la finalidad de facilitar su resecabilidad, se ha convertido en la actualidad en la opción de manejo inicial para ciertos subtipos de CMT (muchas veces independientemente del tamaño tumoral) [26], ya que no solo puede reducir la carga tumoral en el primario y en la axila y así permitir cirugías conservadoras, sino también, porque sirve como una prueba de sensibilidad "in vivo" a la terapia aplicada. Está respuesta en vivo es un factor pronóstico de suma importancia y ayuda muchas veces a motivar al paciente a culminar los tratamientos previamente establecidos. En los casos de que no se logre la respuesta patológica completa en la pieza quirúrgica luego del tratamiento neoadyuvante, se pueden establecer posteriormente estrategias para mejorar las tasas de curación de paciente (intensificación del tratamiento, protocolos de investigación).

La quimioterapia neoadyuvante siempre está indicada en los casos en que la quimioterapia adyuvante también estaría indicada, es decir, en los pacientes con axila positiva por tumor y en los pacientes triple negativos y Her2 positivos. Si la quimioterapia no estuviera indicada en el contexto adyuvante debido a un tumor de biología favora-

Tabla 4. Carcinoma Ductal Invasor-Reporte Sinóptico

Procedimiento	Descripción
Diagnóstico	Mama derecha, Mama izquierda, Mama, lado no especificado
Procedimiento	Biopsia incisional, cuadrantectomía, tumorectomía, mastectomía
Cardinoma invasor (Tipo histológico)	Ductal infiltrante, mixto, lobular infiltrante, microinvasión
Subtipos histológicos	Sin patrón específico (nos), Apocrino, Neuroendocrino, Tubular Papilar, No se puede determinar, Mucinoso, Micropapilar, otros, Adenoideo quístico, Escamoso
Grado Histológico Nottingham	1. Porcentaje de Formación Tubular <10% (3 puntos) 11%-75% (2 puntos) >75% (1 puntos) 2. Pleomorfismo nuclear: Similar a los núcleos normales (1 punto) Variación intermedia (2 puntos) Variación marcada (3 puntos) 3. Mitosis/ 10 campos de alto poder: contar en el área más pobremente diferenciada en la periferia del tumor y seleccionar el conteo más alto: 0 a 9 mitosis (1 puntos) 10 a 19 mitosis (2 puntos) Más de 19 mitosis (3 puntos) Grado 1: 0-9 puntos grado 2: 10-19 puntos grado 3: más de 19 puntos
Componente de carcinoma in situ	Carcinoma ductal in situ, mixto, carcinoma lobular in situ, no se puede determinar Grado nuclear: bajo grado, alto grado, no se puede determinar Tipos histológicos: comedocarcinoma, micropapilar, sólido cribiforme, otros Tamaño Necrosis: ausente, presente Focalidad: unifocal, multifocal
Microcalcificaciones	No identificadas, presente en carcinoma ductal, Presentes en carcinoma invasivo, presente en tejido no neoplásico
Invasión Vascular	ausente, presente, no se puede determinar
Invasión linfática	ausente, presente, no se puede determinar
Piel	Invasión a Dermis/epidermis: presente o ausente Presencia o no de focos de Ulceración: presente o ausente
Pezón	Se identifica carcinoma ductal in situ en piel (enfermedad de Paget)
Músculo esquelético	Ausente, presente.
Margen de resección quirúrgica	No evaluable, negativo por carcinoma, positivo por carcinoma (distancia en mm del Margen mas cercano)
Hallazgos no Neoplásicos	Describir

ble, no debería utilizarse con la única finalidad de la reducción del tamaño tumoral. Alcanzar respuesta patológica en la pieza quirúrgica luego del tratamiento neoadyuvante, se correlaciona con un pronóstico favorable sobre todo para ciertos subtipos de cáncer de mama (triple negativo, HER2 positivo). Por los tanto, antes de realizar el tratamiento local, independientemente del tamaño, se debe tener la información sobre los receptores de estrógeno y Her2 para definir la necesidad de tratamiento neoadyuvante [27,28].

4.a: Recomendaciones

4.a.1: Se considerará en pacientes con tumores localmente avanzados (> 5 cm o N+) o irresecables al momento del diagnóstico (30 votos a favor/0 en contra),

4.a.2: Se debe considerar la neoadyuvancia, en paciente con tumores tempranos, pero con características biológicas de agresividad (Ej. triple negativos y Her-2 positivos) y que de antemano se sabe que requerirán el uso de quimioterapia adyuvante. (35 votos a favor/0 en contra)

Terapia Adyuvante

En términos clínicos generales, hay cuatro subtipos de cáncer de mama que requieren diferentes enfoques de tratamiento: los tumores triple negativos, para los cuales la quimioterapia es la única terapia disponible y efectiva; los tumores HER2 positivos independientemente del estado de RE, para lo cual están indicados la terapia anti-HER2 y la quimioterapia; y dos tipos de cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos, ambos tratados con terapia endocrina. Para muchos de estos pacientes con receptores hormonales positivos, se puede omitir la quimioterapia [29].

A manera de guía clínica, los tumores a menudo se clasifican como "Parecidos a Luminal A" o "Parecidos a Luminal B" según la patología de rutina. Los tumores "Parecidos a Luminal A" suelen ser de bajo grado, muy positivos para Receptor de estrógeno (RE) y progesterona (RP), HER2 negativo y de baja fracción proliferativa (Ki 67). Los tumores "Parecidos a Luminal B" son positivos para los receptores de estrógeno, pero pueden tener grados variables de expresión de RE/RP, son de mayor grado y tienen una mayor fracción proliferativa (Ki 67) [29]. La histopatología es clínicamente valiosa y podría usarse para tomar decisiones de tratamiento adyuvante, específicamente se podría usar el Ki-67 para distinguir entre Luminal: "parecido a luminal A y B", siempre y cuando la prueba este estandarizada y validada (Una de sus principales limitantes es la falta de reproducibilidad) [30].

Sin embargo, siempre que estén disponibles, las firmas de expresión génicas son preferidas a la patología estándar. Las firmas génicas no tienen un rol en los pacientes con cáncer de mama temprano de bajo riesgo (como pT1a / b, grado 1, RE alto, N0) o en los casos en los que la quimioterapia no esté justificada bajo ninguna circunstancia. Existen varias firmas de expresión génica que han demostrado ser pronósticas en el contexto de terapia endocrina adyuvante en los cánceres de mama con ganglios negativos ("21 Gene Recurrence Score", "The 70 gene Signatura", "The PAM50 ROR Score VR", "The EpClin Score VR" y "The Breast Cancer Index VR"). Todos estos ensayos identifican casos con ganglios negativos de bajo riesgo, con un excelente pronóstico en los que no se justificaría la quimioterapia adyuvante [31-35].

La presencia de ganglios afectados por la enfermedad es un factor pronóstico fuerte independientemente de la expresión génica del tumor. Las firmas de expresión génica podrían ofrecer información que pudiera refinar el

pronóstico para el cáncer de mama con ganglios positivos, sin embargo, en estos momentos no debiera utilizarse para tomar decisiones sobre la quimioterapia adyuvante.

Los regímenes de quimioterapia más utilizados, incluyen a las antraciclinas y a los taxanos [36]. La adición de taxanos aumenta la eficacia del tratamiento, independiente de la edad, estatus nodal, tamaño o grado de diferenciación tumoral y expresión de receptores de estrógenos, pero este beneficio adicional es a costa de mayor toxicidad no cardiológica, sobre todo neuropatía reversible. El uso secuencial de antraciclinas y taxanos es superior a su uso concomitante [37]. Esquemas alternativos no basados en antraciclinas, como Docetaxel con ciclofosfamid, también pueden ser utilizados como regímenes alternativos en pacientes seleccionados (pacientes con riesgo para falla cardíaca) [38]. Esquemas de dosis densa junto con factor estimulante de colonias, pueden ser considerados en pacientes de muy alto riesgo (4 o más ganglios positivos, triples negativos) [39,40]. En general la quimioterapia se ofrece durante un periodo de 12 a 24 semanas, o sea, 4 a 8 ciclos, dependiendo del riesgo de recurrencia y el régimen seleccionado.

La quimioterapia combinada con Trastuzumab en pacientes con sobreexpresión o amplificación de Her2, ha demostrado mejorar el beneficio absoluto en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en un 9 y 10 %, respectivamente. [41,42] La terapia adyuvante con bloqueo anti Her2 está aprobada para todos los pacientes con tumores mayores de 1 cm (T1c) y N0, pero se debe considerar su uso inclusive en pacientes con menor tamaño debido al alto riesgo de recurrencia, sobre todo si tienen RE negativos [43].

5.a: Recomendaciones

5.a.1: Recomendamos considerar quimioterapia adyuvante en los siguientes pacientes (28 votos a Favor/0 en contra):

- Pacientes con ganglios axilares patológicamente comprometidos
- Paciente con fenotipo triple negativo
- Paciente con sobreexpresión o amplificación de Her-2.

5.a.2: La mayoría de los tumores de "Bajo riesgo" (pT1a / b, grado 1, RE alto, N0) no se benefician de quimioterapia adyuvante. (29 votos a favor/1 en contra)

5.a.3: Considerar quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores "Parecidos a Luminal B", factores patológicos de agresividad (alto grado de diferenciación, invasión vascular) y resistencia endocrina (baja expresión de receptores de estrógenos o receptor de progesterona negativo) y pacientes jóvenes (29 votos a favor/0 en contra).

5.a.4: Según su disponibilidad, las firmas de expresión génicas se pueden solicitar en pacientes con tumores riesgo intermedio (T1B/T1C/T2 y N0, RE/RP positivos y HER 2 negativo), ya que proveen información pronóstica

en cuanto al riesgo de recaída y nos permiten identificar que pacientes no se benefician de quimioterapia (28 votos a favor/1 en contra).

5.b: ¿En qué pacientes se debe ofrecer Terapia hormonal adyuvante?

La terapia endocrina adyuvante disminuye las recaídas locales, a distancia y la aparición de nuevos primarios en pacientes con tumores hormono sensibles [44]. Se recomienda su uso en todas las pacientes con expresión de estrógenos (definido como más de 1 % de expresión en las células tumorales invasoras) independiente del uso de quimioterapia y/o terapias blanco [45]. La elección del tipo de tratamiento hormonal estará dada principalmente por el estatus menopáusico de la paciente, además de las diferencias en eficacia y efectos adversos.

El subtipo de cáncer de mama más frecuente es el dependiente de hormonas (aproximadamente el 60 %) sobre todo en las pacientes postmenopáusicas. Tanto los Inhibidores de aromatasa (IA) (esteroidales y no esteroidales) como el tamoxifeno, podrían ser opciones aceptables de tratamiento adyuvante; sin embargo, el uso de IA desde el principio de la adyuvancia o en “switch” (iniciar tamoxifeno y luego de un par de años cambiar a un inhibidor de aromatasa), es superior en términos de supervivencia libre de enfermedad comparado con el uso de tamoxifeno solo [46].

La supresión de la función ovárica adyuvante en las pacientes premenopáusicas acompañada de los IA o el tamoxifeno puede reducir el riesgo de recurrencia del cáncer de mama particularmente en pacientes de alto riesgo (Edad $\leq$ 35 y/o afección 4 o más ganglios linfáticos), pero a expensas de mayor toxicidad [47-49]. Durante la última década, varios ensayos han examinado el papel de la terapia endocrina adyuvante extendida más allá de 5 años de tratamiento. Las opciones incluyen tamoxifeno extendido a 10 años, terapia de IA prolongada a 10 años, o 5 años de tamoxifeno y luego cambiar a un IA. Los beneficios de la terapia extendida incluyen reducciones en el riesgo de recurrencia loco-regional, a distancia y de cáncer de mama contralateral. En general, se recomiendan duraciones más prolongadas en mujeres con riesgo de recurrencia moderado a alto, típicamente definido como etapa II o III, en mujeres que recibieron tamoxifeno como terapia inicial, y cuando la prevención secundaria es un objetivo importante del tratamiento [50-53]. En cuanto a la decisión de qué estrategia elegir, es importante la preferencia y tolerabilidad del paciente, ya que la terapia extendida se asocia a más síntomas menopáusicos y a riesgos para la salud ósea, con un beneficio modesto en la supervivencia libre de progresión de cáncer de mama, sobre todo en las pacientes que recibieron 5 años de inhibidores de aromatasa. En cuanto al uso de la terapia hormonal adyuvante es necesario estar familiarizado con los efectos adversos más relevantes asociados a este tratamiento. El uso de tamoxifeno se asocia con un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos y a hiperplasia endometrial, incluyendo cáncer de endometrio, por lo que se debe prestar atención a

pacientes que tengan mayor predisposición a estas secuelas. Estas pacientes deben ser seguidas cada 6 meses por su ginecólogo y se deben realizar pruebas diagnósticas tan pronto existan sospechas de algunas de estas complicaciones. Las pacientes que desarrollen o se les realice supresión ovárica y que utilicen IA tienen un aumento importante del riesgo de presentar pérdida ósea (osteopenia u osteoporosis); por lo que siempre se les debe ofrecer suplemento diario con calcio y vitamina D y realizar densitometría ósea de manera regular. Además, estas pacientes deben tener un seguimiento estricto de su perfil lipídico, para tomar las medidas necesarias farmacológicas y no farmacológicas y reducir de esta forma el riesgo de eventos cardiovasculares.

5.b: Recomendaciones

5.b.1: La hormonoterapia adyuvante está recomendada para todas las pacientes con expresión de estrógenos (definido como más de 1% de expresión de las células tumorales invasoras), independiente del uso de quimioterapia y/o terapias blanco. (30 votos a Favor/0 en contra)

5.b.3: En pacientes premenopáusicas se recomienda tamoxifeno por 5 a 10 años. Aquellas pacientes que durante los primeros 5 años se vuelvan postmenopáusicas se deben considerar el cambio a inhibidores de aromatasa debido a su mayor beneficio. En pacientes premenopáusicas con alto riesgo de recaída, se debe considerar luego de una discusión que considere los riesgos y beneficios, el uso de inhibidor de aromatasa (IA) junto con ablación ovárica (27 votos a favor/0 en contra).

5.b.4: Los Inhibidores de aromatasa deben ser considerados en la adyuvancia de casi todas las pacientes postmenopáusicas (28 votos a favor/0 en contra).

5.b.5: Debido a los efectos adversos asociados a la terapia hormonal, se recomienda: (32 votos a favor/0 en contra)

- Lo pacientes en tamoxifeno deber ser evaluados por ginecología cada 6 meses y estar alerta antes los síntomas de trombosis
- Los pacientes en inhibidores de aromatasa deben recibir seguimientos con densitometrías, recibir suplementos de calcio y vitamina D.

REFERENCIAS

- [1] Wilson A, Marotti L, Bianchi S, et al. The requirements of a specialist Breast Center. *Eur J Cancer*. 2013; 49: p. 3579–3587.
- [2] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; Suppl 5: p. 8-30.
- [3] Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010; 46: p. 1296-316.

- [4] Postma E, Verkooijen H, Van Esser S, et al. Efficacy of 'radioguided occult lesion localisation' (ROLL) versus 'wire-guided localisation' (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomised controlled multicentre trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;; p. 469-78.
- [5] Chan B, Wiseberg-Firtell J, Jois R, et al. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 12(Art. No.: CD009206): p. CD009206.
- [6] Heywang-Köbrunner S, Heinig A, Pickuth D, et al. Interventional MRI of the breast: lesion localisation and biopsy. *Eur Radiol.* 2000; 10: p. 36 - 45.
- [7] Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *EJ-SO.* 2009; 35: p. S1 - S22.
- [8] Schnitt S, Moran M, Houssami N, et al. The Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2015; 139: p. 575-577.
- [9] Houssami N, Macaskill P, Marinovich M, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2010; 46: p. 3219–3232.
- [10] Moran M, Schnitt S, Giuliano A, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;(32): p. 1507-1515.
- [11] Senkus-Konefka E, Welnicka-Jaskiewicz M, Jaskiewicz J, et al. Radiotherapy for breast cancer in patients undergoing breast reconstruction or augmentation. *CANCER TREATMENT REVIEWS.* 2004; 30: p. 671–682.
- [12] Krag D, Anderson S, Julian T, 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 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: p. 927-33.
- [13] Giuliano A, Hawes D, Ballman K, et al.. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA.* 2011; 306: p. 385–393..
- [14] Morris A, Morris R, Wilson J, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am.* 1997; 1: p. 6-12.
- [15] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. 2011; 378: 1707–16.
- [16] Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: p. 47–56..
- [17] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014; 383: p. 2127–35.
- [18] Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet* 2014; 383: 2104–2106. 2014; 383: p. 2104–2106.
- [19] Whelan T, Olivetto I, Parulekar W, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: p. 307–316.
- [20] Viale G. Pathological work up of the primary tumor: Getting the proper information out of it. *Breast.* 2011; suppl 2: p. s82-86.
- [21] Engel K, Moore H, et al. Effects of preanalytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135: p. 537-543.
- [22] Babic A, Loftin I, Stanislaw S, et al. The impact of pre-analytical processing on staining quality for H&E, dual hapten, dual color in situ hybridization and fluorescent in situ hybridization assays. *Methods.* 2010;52:287--.. 2010; 52: p. 287 - 300.
- [23] Lester S, Bose C, Chen Y, et al. College of American Pathologists (CAP): Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. Protocol web posting date: December 2013;; p. 1-37.
- [24] Maguire A, Brogi E. Sentinel lymph nodes for breast carcinoma: an update on current practice. *Histopathology.* 2016; 68: p. 152-167.
- [25] Wolff A, Davidson N. Preoperative therapy in breast cancer: lessons from the treatment of locally advanced disease. *Oncol.* 2002; 7: p. 239-245..
- [26] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet.* 2016; 389: p. 1134-1150.
- [27] Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30: p. 1796 - 8.
- [28] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 164 - 172.: p. 384.
- [29] Curigliano G, Burstein H, Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology.* 2017; 28: p. 1700–1712.
- [30] Polley M, Leung S, Gao D, et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Mod Pathol.* 2015; 28: p. 778-786.
- [31] Harris LN INMLea, Harris L, Ismaila N, McShane L, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adju-

- vant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline..J Clin Oncol. 2016; 34: p. 1134–1150.
- [32] Sparano J, Gray R, Makower D, et al. Prospective validation of a 21- gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med. 2015; 373: p. 2005–2014.
- [33] Gluz O, Nitz U, Christgen M, et al.. West German Study Group Phase III PlanB Trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. J Clin Oncol. 2016; 34: p. 2341–2349.
- [34] Cardoso F, Van't Veer L, Bogaerts J, et al. MINDACT Investigators. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2016; 375: p. 717–729.
- [35] Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 risk of recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. Ann Oncol. 2014; 25: p. 339–345.
- [36] Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012; 379: p. 432–444.
- [37] Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial. J Clin Oncol. 2009; 27: p. 2474–2481.
- [38] Shao N, Wang S, Yao C, et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. Breast. 2012; 21: p. 389–393.
- [39] Möbus V, Jackisch C, Lück H, et al. Ten-year results of intense dose-dense chemotherapy show superior survival compared with a conventional schedule in high-risk primary breast cancer: final results of AGO phase III iddEPC trial. Ann Oncol. 2018; 29: p. 178-185.
- [40] Gray R, Bradley R, Braybrooke J, et al. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: an EBCTCG meta-analysis. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2017.
- [41] Gianni L, Dafni U, Gelber R, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4 year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011; 12: p. 236–244.
- [42] Perez E, Romond E, Suman V, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol. 2014; 32: p. 3744–37.
- [43] Gonzalez-Angulo A, Litton J, Broglio K, 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: p. 5700–5706.
- [44] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365: p. 1687-717.
- [45] Hammond M, Hayes D, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for cancer. Journal of clinical oncology. 2010; 28: p. 2784-95.
- [46] (EBCTCG), Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015; 386: p. 1341–1352.
- [47] Francis P, Regan M, Fleming G, et al. Adjuvant ovarian suppression Adjuvant ovarian suppression. N Engl J Med. 2015; 372: p. 436–446.
- [48] Pagni O, Regan M, Walley B, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014; 371: p. 107–118.
- [49] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Ann Oncol. 2012; 6: p. 313–320.
- [50] Goss P, Ingle J, Pritchard K, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. N Engl J Med. 2016; 375: p. 209–219.
- [51] Tjan-Heijnen V, Van Hellemond I, Peer P, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: p. 1502-1511.
- [52] Blok E, Van de Velde C, Meershoek-Klein Kranenb E, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). J Natl Cancer Inst. 2018 Jan 1;110(1). 2018; 110: p. 40-48.
- [53] Mamounas E, Bandos H, Lembersky B, et al. A Randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with AI. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2016;: p. Dec 6–10, San Antonio, TX (abstr S1-05).