

Oncoguía

**Cáncer
infiltrante
de Mama
2017**

SEGO

**Guías
de práctica
clínica
en cáncer
ginecológico
y mamario**



Con el consenso de:



PARTICIPANTES

Sociedades Científicas

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)
Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)
Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM)
Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM)
Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNIM)

Comité organizador y metodología

Salomón Menjón Beltrán (Coordinador)
Hospital Virgen de las Nieves (Granada)
Maria Jesús Pla (Secretaría)
Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL (Barcelona)
Maite Cusidó Gimferrer (Facilitadora)
Hospital Universitari Sagrat Cor (Barcelona)
Jordi Ponce Sebastià (Coordinador-Editor)
Vicepresidente de Sección Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO
Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL (Barcelona)

Asesores externos de la oncoguía

Txanton Martínez Astorquiza Ortiz de Zarate
Presidente de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)
Miguel Martín Jiménez
Presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
Carlos Ferrer Albiach
Presidente electo de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)
Enrique de Álava Casado
Presidente de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)
Carlos Vázquez Albaladejo
Presidente de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM)
Marina Álvarez Benito
Presidente de la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM)
Juan Carlos Alonso Farto
Presidente de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNIM)

Consenso de expertos

Ginés Hernández Cortés (Ginecología)
Hospital Universitari Quirón (Madrid)
Rafael Fábregas Xauradó (Ginecología)
Hospital Universitari Dexeus (Barcelona)
José Ignacio Sánchez-Méndez (Ginecología)
Hospital Universitario La Paz. IdiPaz (Madrid)
Ángel de la Orden de Frutos (Ginecología)
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (Pontevedra)
Octavi Córdoba i Cardona (Ginecología)
Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona)
Laia Bernet Vegué (Anatomía Patológica)
Hospital Universitario de la Ribera (Valencia)
Antonio Piñero Madrona (Cirugía General)
Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)
Irene Ruiz Díaz (Anatomía Patológica)
Hospital Donostia (San Sebastián)
José Palacios Calvo (Anatomía Patológica)
Hospital Ramón y Cajal. (Madrid)
Jose Luis Raya Povedano (Diagnóstico por la imagen)
Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)
Sergi Ganau Macías (Diagnóstico por la imagen)
Corporació Sanitària Parc Taulí (Barcelona)
Pedro Sánchez Rovira (Oncología Médica)
Complejo Hospitalario (Jaén)
José Manuel López Vega (Oncología Médica)
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander)
Miguel Angel Seguí Palmer (Oncología Médica)
Corporació Sanitària Parc Taulí (Barcelona)
Angel Montero Luis (Oncología Radioterápica)
Hospital Universitario HM Sanchinarro (Madrid)
Manel Algara López (Oncología Radioterápica)
Parc de Salut Mar (Barcelona)
Pedro Carlos Lara Jimenez (Oncología Radioterápica)
Instituto Canario de investigación del Cáncer (Gran Canaria)
Ángel. C. Rebollo Aguirre (Medicina Nuclear)
Hospital Virgen de las Nieves (Granada)
Ana Mª García Vicente (Medicina Nuclear)
Hospital General Universitario (Ciudad Real)

Diseño Gráfico

Adriana Martínez Vila-Abadal

CONFLICTO DE INTERESES

Todos los participantes declararon, explícitamente y por escrito, no estar sometidos a ningún tipo de conflicto de intereses con el contenido de esta oncoguía. Sus aportaciones han estado exclusivamente basadas en la revisión de la evidencia científica disponible y en su experiencia profesional contrastada.

CITACIÓN Y AUTORÍA

En caso de posible interconurrencia de intereses comerciales o participación de la industria, será preceptivo solicitar permiso explícito a la SEGO antes de reproducir, total o parcialmente, este documento.

Contrariamente, como mecanismo de difusión y siempre que quede demostrada la ausencia de conflicto de intereses, se alienta a la citación y reproducción de esta oncoguía, pudiendo evitar el requerimiento de comunicación a la SEGO. Siempre deberá hacerse constar la fuente y autoría como:

"Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Juny 2017."

Oncoguías ISBN: 978-84-612-7418-2 - vol. 12
Depósito Legal: M-15461-2017

ÍNDICE

PARTE I. Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO	
Introducción. Misión y valores	II
Proceso	II
Metodología	III
PARTE II. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama 2017	
Objetivo	1
Introducción	1
Clinica de las lesiones mamarias	1
Cáncer de mama clínicamente evidente	2
Nódulo de mama palpable	2
• Anamnesis. Exploración clínica. Diagnóstico por la imagen	2
• Diagnóstico anátomo-patológico. Clasificación molecular del cáncer de mama	2
• Estadificación clínica. Estudio de extensión	4
• Elección del tratamiento primario	8
• Cirugía primaria	11
• Estudio anátomo-patológico del cáncer de mama	16
• Quimioterapia primaria o neoadyuvante	18
• Hormonoterapia primaria o neoadyuvante	19
• Cirugía posttratamientos neoadyuvantes	20
• Quimioterapia complementaria o adyuvante	21
• Hormonoterapia complementaria o adyuvante	21
• Tratamiento con anticuerpos monoclonales	23
• Radioterapia complementaria	25
Adenopatía axilar sospechosa de malignidad	27
Secreción mamaria patológica	27
Cáncer de mama sin clínica evidente	28
Seguimiento	30
Tratamiento de la Recidiva	31
Lineas principales del Cáncer Metastásico	32
Fertilidad y Cáncer de Mama	33
Cáncer de mama heredo familiar	36
Anexos	38
Referencias bibliográficas	42

ÍNDICE DE ALGORITMOS

Algoritmo 1. Diagnóstico del nódulo palpable	7
Algoritmo 2. Tratamiento primario Luminal A-like	9
Algoritmo 3. Tratamiento primario Luminal B-Her 2 negativo like	9
Algoritmo 4. Tratamiento primario Luminal B-Her 2 positivo like	9
Algoritmo 5. Tratamiento primario Basal like	10
Algoritmo 6. Tratamiento primario Her 2 +++	10
Algoritmo 7. Indicaciones de ampliación de márgenes en cirugía conservadora	12
Algoritmo 8. Estadificación axilar según el tipo de cirugía de la mama	15
Algoritmo 9. Estadificación axilar en la neoadyuvancia	20
Algoritmo 10. Tratamiento hormonal	24
Algoritmo 11. Lesiones radiológicas. Conducta según grado de sospecha	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación BIRADS	3
Tabla 2. Categorías diagnósticas BAG y PAAF	3
Tabla 3. Tipos subrogados de cáncer de mama cáncer de mama Clasificación BIRADS	5
Tabla 4. Esquema cTNM (Categoría T)	5
Tabla 5. Esquema cTNM (Categoría N)	5
Tabla 6. Estudio de extensión sistémico y Clasificación por estadios	7
Tabla 7. Criterios de derivación a una Unidad de Consejo Genético Estudio de extensión sistémico	10
Tabla 8. Indicaciones de biopsia selectiva del ganglio centinela	14
Tabla 9. Indicaciones de biopsia selectiva del ganglio centinela (Antiguas contraindicaciones)	14
Tabla 10. Contraindicaciones absolutas de biopsia selectiva del ganglio centinela	14
Tabla 11. Evitar linfadenectomía axilar si ganglio centinela metastásico	15
Tabla 12. Realizar linfadenectomía axilar si ganglio centinela	15
Tabla 13. Parámetros histológicos mínimos en la cirugía del cáncer de mama	16
Tabla 14. pTNM	17
Tabla 15. Clasificación por estadios	17
Tabla 16. Factores predictores de respuesta a quimioterapia	19
Tabla 17. Criterios RECIST y OMS de valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante	19
Tabla 18. PEPI SCORE. Postneoadyuvant Prognostic Index	19
Tabla 19. Recomendaciones para el uso de plataformas génicas	21
Tabla 20. Tratamiento adyuvante en tumores luminales	22
Tabla 21. Tratamiento adyuvante en tumores triple negativos	22
Tabla 22. Tratamiento adyuvante en tumores Her 2 positivos	22
Tabla 23. Indicaciones de irradiación parcial de la mama	25
Tabla 24. Contraindicaciones de irradiación parcial de la mama	25
Tabla 25. Tratamiento con Radioterapia	26
Tabla 26. Cáncer de mama oculto	27
Tabla 27. Secreción mamaria patológica	27
Tabla 28. Seguimiento	30
Tabla 29. Síndromes hereditarios asociados al cáncer de mama	36
Tabla 30. Estrategias de prevención precoz y seguimiento en pacientes portadoras de mutación	37
Tabla 31. Grupos estadio Pronóstico TNM	38
Tabla 32. Plataformas génicas y grupos estadio pronóstico	41

PARTE I

Proceso y metodología de las Guías de Práctica Clínica del Programa Oncoguías SEGO

INTRODUCCIÓN: Misión y valores

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia a través de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, ha elaborado el plan estratégico "PROGRAMA ONCOGUIAS-SEGO" para el desarrollo e implantación de las principales guías de práctica clínica en el cáncer ginecológico y mamario.

Las **oncoguías** se conciben como la herramienta que utiliza la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) para lograr la equidad de atención oncológica en su ámbito de influencia, científico y territorial, con el objetivo de desarrollar medidas de mejora concretas, basadas en la mejor evidencia científica disponible y su aplicabilidad.

Los **valores fundamentales** que rigen la elaboración e implantación de las oncoguías se definen explícitamente en:

Equidad - Garantía de aplicabilidad para cualquier paciente independientemente de su localización territorial.

Protección - Facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.

Fiabilidad - Estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.

Consenso - Elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.

Transparencia - Concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...).

Se consideran **rasgos diferenciales y de innovación** respecto a otras iniciativas similares, la formalización explícita de **sistemas de implantación** y la inclusión de un sistema de **registro de datos** que actúe como control de calidad, testigo de la necesidad de **revisión y actualización de la oncoguía** (basado en las premisas del modelo europeo de calidad, EFQM).

PROCESO

1. La Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO actúa como agente dinamizador sobre los profesionales sanitarios que serán los actores principales del desarrollo de las oncoguías. Con tal fin se designa un coordinador y secretario para cada proceso asistencial (oncoguía) coordinados por un agente facilitador común a todos los procesos.
2. Coordinador y secretario son los responsables de la revisión y elaboración de un primer predocumento resumen de las principales guías internacionales y protocolos de trabajo en el ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia.
3. Posteriormente, el predocumento se fragmenta de manera temática coherente y se difunde entre el comité de expertos (10-15 profesionales de todos los ámbitos de influencia) para revisión crítica, modificación y asignación de bibliografía y nivel de evidencia.
4. La secretaría reagrupa las separatas y confecciona un documento previo global que será revisado, discutido y consensado en la primera sesión plenaria de donde debe extraerse el borrador del documento final.
5. El borrador final será de nuevo sometido al trabajo individual de los expertos para su último debate en una segunda sesión plenaria donde se cerrará el documento final consensado.
6. Dicho documento adecuadamente maquetado se difundirá entre diversos revisores externos considerados actores de prestigio internacional en el tema y entre las diversas asociaciones científicas que pudieran estar involucradas (Ginecología, Oncología, Anatomía Patológica...) para garantizar la equidad e idoneidad científica y de aplicación. Con ello se finalizará el proceso de edición e impresión de la versión final de la oncoguía.
7. Posteriormente y siguiendo el modelo de calidad europeo (EFQM), quedará establecido un calendario para la implantación de la oncoguía mediante el desarrollo de diversos cursos itinerantes por la geografía del estado, aprovechando la ocasión para la docencia video quirúrgica asociada. Se garantizará una correcta difusión a todos los centros hospitalarios, así como su publicación escrita e informática de amplia accesibilidad.
8. Cada oncoguía se acompañará de un registro básico de datos, informatizado, cuya finalidad

principal es la de garantizar la evaluación objetiva de los criterios de implantación y sus repercusiones en la mejora de calidad asistencial (incluyendo protocolo terapéutico, supervivencia global y libre de enfermedad...).

9. El proceso se cierra mediante una evaluación objetiva a los 2 años de la implantación, con revisión crítica de los resultados y aprendizaje sobre la metodología previamente utilizada.
10. Actualización de la oncoguía, responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Periodicidad mínima bianual, siempre que la evolución científica o tecnológica no aconseje introducir addendums intermedios.

METODOLOGÍA:

Estandarización de evidencia y consenso

La principal característica de la oncoguía debe ser su sencillez transmitiendo el conocimiento de manera básica, clara y fácilmente inteligible.

El proceso de elaboración se basará en la evaluación y registro de 2 indicadores de estandarización fundamentales: el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Las guías de prácticas clínicas se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema (revisiones sistemáticas de la literatura e identificación de estudios con fuerza científica suficiente) y en la experiencia práctica. Por lo general, concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios en que la asignación de pacientes ha sido aleatoria y el nivel mínimo a la exclusiva opinión de un grupo de expertos.

Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) siguiendo las etapas de:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, outcomes) y definición de las variables de resultado (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables claves para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9, para las variables importantes (pero no claves) de 4 a 6 y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado claves. Se han diseñado búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) y las revisiones sistemáticas de ECA, tienen como

punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos en la **tabla I** pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. La **tabla II** detalla dicha información.

Calidad de la guía

Con el fin de asegurar una adecuada calidad en el proceso metodológico, las Oncoguías se han desarrollado siguiendo las recomendaciones del Instrumento para la *Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE)*. La metodología AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía, especialmente sensible en el control de la variabilidad. El Instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el AGREE II, que incluye un nuevo Manual del Usuario.

El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada.

Nivel de consenso entre los expertos

Como limitación del método hay que tener en cuenta que no se han hecho votaciones formales en el seno de los grupos de trabajo y el grado de consenso ha sido estimado por el coordinador para cada una de las intervenciones. Posteriormente, la clasificación provisional del grado de consenso era confirmada, o modificada si se daba el caso, en las reuniones plenarias del grupo de trabajo. Esta evaluación es susceptible de influir en el grado de recomendación final establecido.



Fuentes de información consultadas	Proceso de elaboración, implantación y revisión
<ul style="list-style-type: none"> Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI (www.icsi.org/) Cancer National Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/) National Comprehensive Cancer Network-NCCN (www.nccn.org/) National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/) National Health Service NHS Scotland (www.show.nhs.uk/sign/guidelines) AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care. 2003 Feb;12(1):18-23. www.gradeworkinggroup.org 	<ol style="list-style-type: none"> Designación de Facilitador, Coordinador, Secretario, comité de expertos y revisores externos. Predocumento basado en guías y protocolos internacionales y nacionales de contrastada solvencia. Revisión crítica fragmentada y asignación de niveles de evidencia para cada proceso. Documento previo para consenso en plenaria. Niveles de evidencia y de consenso. Revisión y confección del documento final. Distribución a revisores externos y agentes afines. Edición de versión final. Implantación y difusión. Cursos itinerantes. Internet. Registro básico de datos. Evaluación objetiva de resultados a los 2 años de la implantación. Análisis y aprendizaje. Actualización bianual de la oncoguía.

Tabla I. Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja
<p>* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p. ej., de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p. ej., de alto a bajo); ** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles. *** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.</p>				

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

Tabla II. Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de las recomendaciones

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Débil	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66:719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

PARTE 2

Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama 2017

●● OBJETIVO

La Oncoguía de Cáncer infiltrante de mama tiene como objetivo ser una herramienta de consenso de las líneas básicas de actuación en el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer infiltrante de mama.

●● INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la 1ª causa de muerte por cáncer en mujeres españolas, con 22.000 nuevos casos por año, representando el 30% de los tumores en mujeres. 1 de cada 8 mujeres desarrollará un cáncer a lo largo de la vida (12%). La mayoría se diagnostican entre 45 y 65 años (SEOM) (1)

A pesar de que el riesgo de desarrollar cáncer de mama ha ido en aumento hasta principios de los años ochenta, actualmente, en los países desarrollados, la incidencia se mantiene estable e incluso presenta una cierta tendencia a la disminución. Esta tendencia, que se evidencia especialmente a partir de 2005, se ha atribuido en parte al descenso en el uso de la terapia hormonal sustitutiva.

El cáncer de mama es una enfermedad de relativo buen pronóstico si es detectada a tiempo, con una supervivencia media en los países desarrollados del 78% a los 5 años. Ello es debido al efecto combinado de los programas de cribado, la mejora de los tratamientos empleados y a la terapia multimodal. Por este motivo, desde los años ochenta se observa una tendencia a la disminución de la mortalidad.

●● CLÍNICA DE LAS LESIONES MAMARIAS

Dado que la clínica de las lesiones mamarias puede presentarse en forma de masa palpable con o sin signos y síntomas asociados o de manera asintomática, hemos considerado dividir la patología en dos grandes grupos:

- **Cáncer de mama clínicamente evidente:**
 - Nódulo de mama palpable
 - Adenopatía axilar sospechosa
 - Secreción mamaria patológica
- **Cáncer de mama sin clínica evidente:**
 - Cáncer de mama no palpable

CÁNCER DE MAMA CLÍNICAMENTE EVIDENTE

Nódulo de mama palpable

(Algoritmo 1)

Como en todo síntoma, para el diagnóstico consideraremos las siguientes partes:

Anamnesis

- Edad
- Motivo de consulta, tiempo evolución, síntomas asociados (secreciones mamarias, signos inflamatorios, dolor, etc.)
- Antecedentes Patológicos: Patología asociada de interés que pueda interferir en el tratamiento y conducta posterior.
- Anamnesis de factores de riesgo de cáncer de mama: menarquia, menopausia, paridad, edad primer parto, lactancia materna, tratamiento hormonal.
- Antecedentes familiares de Cáncer de mama y otros tumores para despistaje de carcinoma hereditario: grado de parentesco, edad al diagnóstico, tipo de cáncer.
- Según edad, última exploración de cribado poblacional u oportunista.

Exploración Clínica

- Inspección, con la paciente en sedestación y con los brazos extendidos. Observación de asimetrías en la forma y tamaño, lesiones cutáneas, signos inflamatorios, edema de piel, etc.
- Palpación mamaria sistemática por cuadrantes en sedestación con los brazos extendidos y con la paciente en decúbito supino. Determinación en caso de masas asociadas del tamaño, movilidad, consistencia y adherencia a piel y planos profundos. De esta manera estableceremos un primer diagnóstico de sospecha de malignidad.
- Exploración de áreas ganglionares: axila, infra y supraclavicular.

Diagnóstico por la imagen

Las pruebas radiológicas que se deben realizar van a depender de varios factores: de la edad de la paciente, de la sospecha clínica, del tiempo transcurrido de la última exploración en el caso de haberla.

Terminología radiológica

Con el objetivo de sistematizar y estandarizar las lesiones radiológicas se utiliza la terminología BIRADS (*Breast Imaging Reporting and data System*) (2) (Tabla 1)

Exploraciones que se deben realizar según edad y clínica:

(Evidencia baja / Recomendación fuerte: 1C).

- Paciente de ≥ 35 años iniciar exploración con mamografía, en función de hallazgos y clínica añadir ecografía.
- Paciente de < 35 años, iniciar exploración por ecografía, si patología sospechosa de malignidad añadir mamografía.
- Paciente con sospecha de benignidad, embarazo o mamografía normal < 1 año, puede iniciarse el estudio por ecografía (Algoritmo 1)

Diagnóstico anátomo-patológico

Cuando se evidencian lesiones radiológicas sospechosas procederemos al diagnóstico de confirmación idealmente histológico.

Indicaciones de Biopsia aguja gruesa (BAG):

- Nódulo sospecho de malignidad con categoría superior a BIRADS IV (puede estar indicado en BIRADS III si se asocian otros factores, antecedentes familiares, ansiedad de la paciente, etc.)
- Distorsión parenquimatosa o asimetrías nuevas o en crecimiento o con hallazgos asociados.
- Calcificaciones sospechosas (si no se puede realizar una Biopsia asistida por vacío).
- Adenopatías sospechosas.

Se recomienda la obtención de suficientes cilindros para posibilitar diagnóstico, evitar infraestudificación y obtener factores pronósticos .

Tabla 1. Clasificación BIRADS

Categoría	Tipo de exploración, según hallazgo Probabilidad de cáncer	Actitud
BIRADS 0	Incompleta	Necesita estudios adicionales
BIRADS 1	Negativa, Normal	Exploraciones habituales
BIRADS 2	Hallazgo benigno	Exploraciones habituales
BIRADS 3	Hallazgo probablemente benigno, < 2% probabilidad de cáncer	Asignar tras estudio radiológico completo. Seguimiento a corto plazo o biopsia. Mamografía cada 6-12 meses hasta 24 meses. Y biopsia si aumenta el grado de sospecha.
BIRADS 4A	Hallazgo con baja sospecha de cáncer, > 2 % y < 10 % probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BIRADS 4B	Hallazgo con moderada sospecha de cáncer, > 10 % ≤ 50 % de probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BIRADS 4C	Hallazgo con alta sospecha de cáncer, > 50 % y < 95% de probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BIRADS 5	Hallazgo altamente sugestivo de cáncer, > 95% de probabilidad de cáncer	Diagnóstico histológico
BIRADS 6	Biopsia conocida de Cáncer	Tratamiento adecuado

Indicaciones de Biopsia asistida por vacío (BAV):

- Calcificaciones sospechosas.
- Distorsión arquitectural, en este caso la BAV, está preferentemente indicada por obtener más material y disminuir la infraestadificación de la enfermedad.
- Como complemento diagnóstico a BAG previas de hiperplasia ductal, atipia plana, lesiones papilares, en los casos que una buena representatividad de la lesión con exclusión de malignidad pueda evitar la cirugía posterior.

Indicaciones de Punción aspiración con aguja fina (PAAF) (3):

- Adenopatías sospechosas de malignidad.
- Como alternativa a la biopsia en casos seleccionados.

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B). Con el objetivo de establecer una correlación radiopatológica se consideran las siguientes categorías diagnósticas de las biopsias y citologías de mama (Tabla 2) (4). Cuando la discrepancia es importante debe considerarse nueva biopsia o citología.

**Tabla 2
Categorías diagnósticas BAG**

Categoría	Core biopsia/histología
B1	No satisfactoria/ tejido mamario normal
B2	Benigno
B3	Benigno pero de potencial maligno incierto*
B4	Sospechoso de malignidad (probablemente maligno, pero lesión poco representada o con problemas técnicos que dificultan interpretación)
B5	Maligno

* Lesiones B3: Exéresis o seguimiento si buena correlación histo-radiológica

Categorías diagnósticas PAAF

Categoría	Citología
C1	Insuficiente para diagnóstico
C2	Células epiteliales benignas
C3	Atipia probablemente benigna (Se recomienda estudio histológico, baja probabilidad de proceso maligno)
C4	Sospechoso de malignidad (Se recomienda biopsia independientemente del estudio radiológico)
C5	Maligno VPP 99%

Informe anatómopatológico diagnóstico

Cuando se diagnostica un cáncer de mama, el informe anatómopatológico debe incluir como mínimo los siguientes parámetros: (5)

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

- Tipo histológico
- Grado histológico de Nottingham
- Invasión linfovascular
- Presencia de carcinoma *in situ* asociado
- Estudio de factores pronóstico:
 - Receptor de Estrógenos
 - Receptor de Progesterona
 - Marcadores de proliferación: Ki 67
 - Her 2
 - Otros: CK 19, si estudio molecular de ganglio centinela según la técnica OSNA (One step nuclear acid amplification).
 - Se pueden considerar como opcionales: Infiltrado inflamatorio asociado (TILs: tumor infiltrating lymphocytes), número de cilindros afectados por carcinoma infiltrante, tamaño máximo estimado en la biopsia.

Clasificación molecular del cáncer de mama

Desde los trabajos originales de Perou y Sorlie (6), se han descrito los siguientes subtipos moleculares principales de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, Her 2 sobreexpresado, Basal-like. La importancia pronóstica de los grupos moleculares y el hecho de que responden de manera diferentes a los tratamientos, ha llevado a una aproximación histológica e inmunohistoquímica que aunque tiene ciertas discordancias con los tipos moleculares, es una herramienta útil en la práctica clínica. Son los tipos subrogados y los diferenciaremos de los estudiados por plataformas génicas acabando el grupo con "like" (7). Aunque las guías de San Gallen 2015 (8), remarcan la idea que lo más importante es discriminar qué pacientes se beneficiarán o no de una determinada terapia, una posible aproximación a los tipos subrogados puede ser la tabla 3.

Estadificación Clínica

Con la integración de la exploración clínica y radiológica estableceremos una estadificación clínica (9)

Tumor primario (Tabla 4 y 5)

Algunos datos de carácter práctico a tener en cuenta:

- Para considerar cT4b, debe existir ulceración de la piel, nódulos satélites en piel ipsilaterales, o edema de piel (piel de naranja).
- El carcinoma inflamatorio de la mama (cT4d) debe incluir edema inflamación e induración de piel en al menos $\frac{3}{4}$ partes de la mama, debido a la presencia de émbolos tumorales en los linfáticos dérmicos. Puede ir asociado o no a masa subyacente. Radiológicamente puede detectarse o no masa subyacente y es característico el engrosamiento cutáneo y el patrón de linfangitis.
- La afectación tumoral de la areola se considera dentro de la categoría de cT4b, no así la afectación tumoral exclusiva del pezón.
- Las retracciones dérmicas (*dimpling* cutáneo) debido a los procesos de desmoplasia tumoral, deben ser reportados en la exploración, pero no altera el TNM.
- La extensión a la pared torácica de la categoría cT4a, implica afectación de serrato y músculos intercostales, no incluye el músculo pectoral.
- La estadificación de los tumores multifocales o multicéntricos considera el T del tumor más grande, añadiendo una m para señalar que es un tumor multifocal.
- Respecto a la enfermedad de Paget, si no va asociado a tumor subyacente, se estadifica como Tis (Paget). Si existe tumor *in situ* o infiltrante subyacente se estadifica de acuerdo a éste.

La 8ª Edición de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) distingue dos grupos de estadio: Grupo de estadio anatómico y el Grupo de estadio pronóstico, en el que ha incluido variables como el grado tumoral, el estado del Receptor de Estrógenos, Receptor de Progesterona, sobreexpresión de Her 2 en combinación con las variables tradicionales del TNM (10) (Anexo Tabla 31)

Tabla 3. Tipos subrogados de cáncer de mama

Luminal A-like	Luminal B-like	Basal-Like	Her 2 neu sobreexpresado
RE positivo	RE positivo	RE positivo	RE negativo
RP ≥ 20%	RP < 20%	RP +/-	RP negativo
Her 2 neu negativo	Her 2 neu negativo	Her 2 neu positivo	Her 2 neu positivo
Ki 67 bajo	Ki 67 alto*		

*> 20-30, según laboratorio: (Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Tabla 4. Esquema cTNM (Categoría T)

Categoría T	Descripción
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> Carcinoma ductal <i>in situ</i> Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> Enfermedad de Paget sin carcinoma infiltrante asociado
T1	Tumor de ≤ 2 cm de diámetro máximo T1 mic Microinvación, 0,1cm de dimensión máxima T1a Tumor > 0.1cm pero ≤ 0,5 cm de dimensión máxima T1b Tumor > 0.5 cm pero ≤ 1 cm de dimensión máxima T1c Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm de dimensión máxima
T2	Tumor > 2 cm pero ≤ 5 cm de dimensión máxima
T3	Tumor > 5 cm de dimensión máxima
T4	T4a Extensión a pared torácica (no incluye músculo pectoral) T4b Edema (piel de naranja), ulceración de la piel o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama T4c T4a + T4b T4d Carcinoma inflamatorio

Tabla 5. Esquema cTNM (Categoría N)

Categoría N	Descripción
Nx	No pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles nivel I, II axilar
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales fijos o adheridos entre sí del nivel I,II o en mamaria interna ipsilateral detectadas clínicamente* sin evidencia de enfermedad axilar
N2a	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras
N2b	Metástasis únicamente en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral detectadas clínicamente* sin evidencia de enfermedad axilar
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares del nivel I-II o metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilaterales con afectación de los niveles I y II o metástasis supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación simultánea de ganglios axilares y/o de cadena mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios axilares
N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

*Detectadas por técnicas de imagen, o exploración clínica

Estudio de extensión

Consideraremos dos partes:

- Estudio de extensión a nivel local. Indicaciones de Resonancia Magnética.
- Estudio de extensión sistémico de la enfermedad.

Estudio de extensión a nivel local.

Indicaciones de Resonancia Magnética

Respecto a la resonancia magnética, no hay evidencias suficientes que apoyen su uso sistemático en el estudio de extensión local del carcinoma invasivo de mama (11-12)

Su gran sensibilidad para detectar multifocalidad, multicentricidad, contralateralidad o bien para definir con mayor exactitud el tamaño tumoral, nos permite realizar un mapa más preciso de la enfermedad. Sin embargo, esta realidad de nuestro día a día contrasta con la escasa evidencia clínica reflejada en la literatura.

Aun así las indicaciones de estudio de extensión con Resonancia Magnética consideradas como aceptables son:

- Carcinoma lobulillar invasivo (Evidencia alta moderada / Recomendación débil: 2A) (13-14)
- Carcinoma de mama en pacientes de alto riesgo (13)

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

- Casos discrepantes de tamaño (mamografía/ecografía o tamaño clínico/por imagen) que puedan tener impacto en la decisión terapéutica. (13,15)

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

- Pacientes candidatas a irradiación parcial de la mama (13,15)

(Evidencia baja / Recomendación débil: 2C)

Otras utilidades de la Resonancia Magnética como estudio de extensión son las siguientes:

(Evidencia baja / Recomendación débil: 2C)

- Carcinoma en mamas densas.
- Carcinoma *in situ* extenso con posibilidad de realizar cirugía conservadora.
- Enfermedad de Paget sin tumor visible en mamografía/ecografía.
- Carcinoma de mama en portadoras de prótesis mamaria.
- Carcinomas multifocales, multicéntricos o bila-

terales diagnosticados con las técnicas de imagen convencionales.

- Adenopatía axilar metastásica en ausencia de hallazgos mamográficos y ecográficos.

Todos los hallazgos adicionales sospechosos detectados en la Resonancia magnética deben correlacionarse con las técnicas por imagen convencionales (second-look) y ser tipificados histológicamente. Si no existe correlación deberá realizarse biopsia asistida por vacío guiada por Resonancia (13)

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Así mismo, cualquier cambio surgido a raíz de la Resonancia en el plan terapéutico inicial deberá ser discutido en un comité multidisciplinar de mama (15)

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Estudio de extensión sistémico de la enfermedad

Realizaremos a todas las pacientes (16-20):

- Analítica con hemograma, pruebas de coagulación para cirugía y bioquímica oncológica: función renal, pruebas hepáticas, fosfatasa alcalina y calcio.

- En pacientes en estadios precoces (baja probabilidad metastásica) y sin alteraciones en los test de laboratorio no estaría indicada la realización de ninguna técnica de imagen.

- En pacientes que manifiesten síntomas, muestren alteraciones en los test de laboratorio o se diagnostique enfermedad en estadio localmente avanzado se realizará un TC tóraco-abdomino-pélvico + gammagrafía ósea o una FDG PET/TC. Si existen hallazgos dudosos en TC o en gammagrafía ósea la PET/TC puede resultar útil (21)

La FDG PET/TC es más sensible que el resto de técnicas diagnósticas convencionales en la detección de enfermedad adenopática extra-axilar y a distancia, sobre-estadificando de forma correcta hasta el 30% de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado.

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

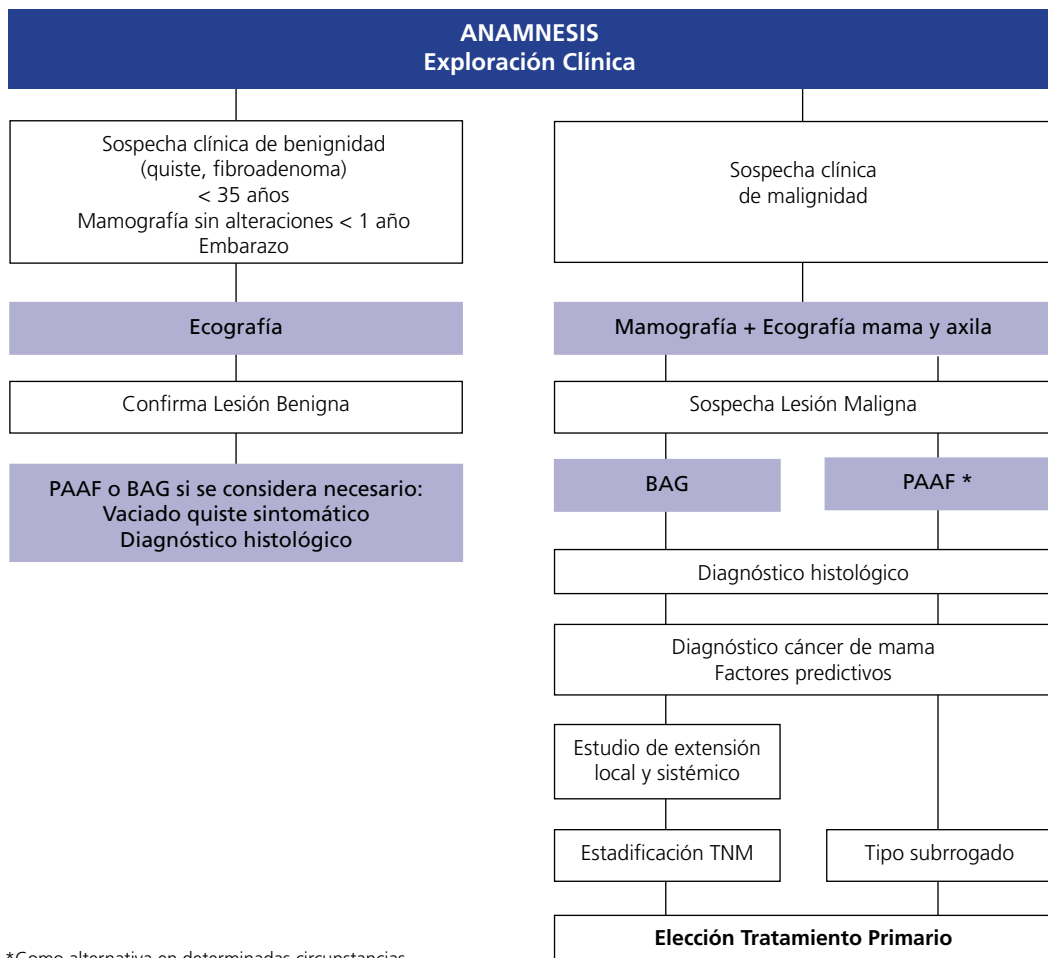
(Tabla 6) (22-23)

Tabla 6. Estudio de extensión sistémico y Clasificación por estadios

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B) (24)

Estadio	Estudio extensión
ESTADIO I T1 N0	Sólo si existencia de síntomas o alteraciones analíticas
ESTADIO IIA T1 N1 T2 N0	
ESTADIO II B T2 N1 T3 N0	Considerar realizar Gammagrafía ósea + TC Tóraco Abdominal o FDG PET/TC
ESTADIO III A T3 N1 T0 N2 T1 N2 T2 N2	Realizar Gammagrafía ósea + TC Tóraco Abdominal o FDG PET/TC
ESTADIO III B T4 N0 T4 N1 T4 N1	
ESTADIO III C Cualquier T N3 M0	

Algoritmo 1. Diagnóstico del nódulo palpable



*Como alternativa en determinadas circunstancias

Elección del tratamiento primario

Una vez establecido el diagnóstico y estadificación del cáncer de mama, debemos seleccionar el tratamiento primario de elección en función de los factores pronósticos, del tipo subrogado y del estadio del tumor (Algoritmo 2-6)

La elección del tratamiento primario del cáncer de mama persigue el objetivo de personalizar el tratamiento del cáncer de mama, de tratar de manera más específica posible cada tumor, intentando administrar tratamientos diana que bloqueen las principales vías moleculares implicadas en el crecimiento tumoral (25-26)

Los tratamientos neoadyuvantes, ya sean con quimioterapia neoadyuvante u hormonoterapia neoadyuvante o primaria, estándares en el cáncer de mama localmente avanzado, han extendido su uso al cáncer de mama en estadio inicial (*early breast cancer*) (27)

Los objetivos o ventajas de los tratamientos neoadyuvantes o primarios son los siguientes:

- Adelantar el tratamiento sistémico de la enfermedad y tratar eventuales células tumorales circulantes.
- Ser una prueba de quimio u hormonosensibilidad *in vivo*. Es decir permiten determinar, mediante una monitorización estricta de la respuesta, la quimio u hormonosensibilidad de un tumor en concreto.
- Si existe una respuesta patológica completa, (pCR) en tumores de alta proliferación, ésta se convierte en un marcador subrogado de supervivencia, en un factor pronóstico favorable independiente.
- Si existe respuesta, se produce una disminución del estadio o *downstaging* que puede permitir o facilitar la conservación mamaria.

Con estas premisas, elegiremos el tratamiento primario en función de los factores predictores de respuesta del tumor, buscando la máxima capacidad de respuesta, y en base al estadio del tumor.

Los factores predictores de la respuesta a la quimioterapia son (28-30):

- Alto grado histológico
- Receptores Hormonales negativos
- Elevada proliferación tumoral. Ki 67 > 20-30%
- Sobreexpresión de Her 2
- Infiltrado inflamatorio (TILs: Tumor infiltrating lymphocytes) (31)

Los factores predictores de la respuesta a la hormonoterapia son:

- Bajo grado histológico
- Alto expresión de receptores hormonales (32)
- Her 2 negativo
- Baja proliferación tumoral. Ki 67 < 20-30 %

Una propuesta de elección del tratamiento primario, a consensuar dentro de cada Unidad de Mama podría ser la siguiente (Algoritmo 2-6).

En el momento de la elección del tratamiento primario tenemos que considerar tres aspectos:

• Cribaje de fragilidad en pacientes ancianas

En pacientes de > 70-80 años, con patología asociada relevante se recomienda la valoración por un oncogeriatra, que realizará una valoración de la fragilidad (Test de Barthel, G8, Pfeiffer, Tirs: escala de riesgo social) que pueda alterar o condicionar el tratamiento a realizar.

• Valoración de preservación de la fertilidad

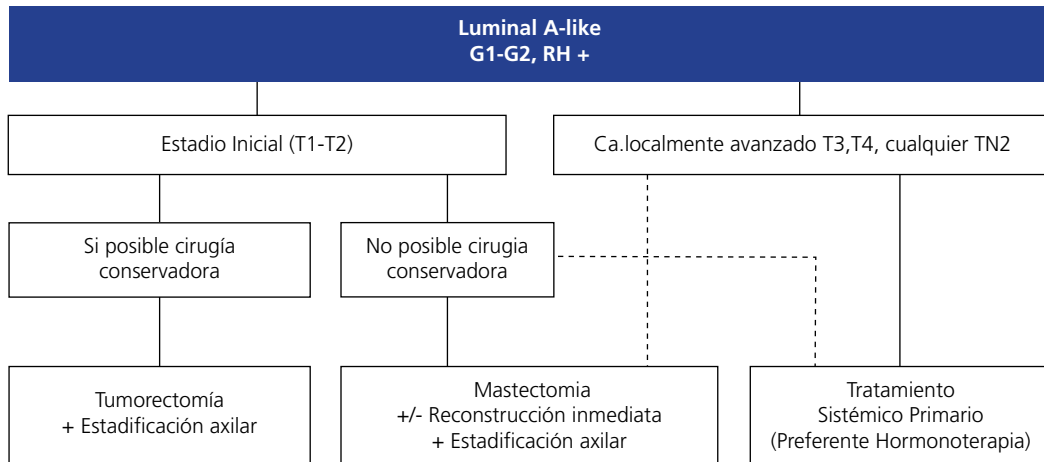
En pacientes jóvenes sin deseo genésico completo que deben realizar tratamiento con quimioterapia, debido a la gonadotoxicidad de la misma, debe informarse de la posibilidad de infertilidad posterior y remitir a una consulta de fertilidad para preservación de la fertilidad ya sea mediante congelación embrionaria, criopreservación de ovocitos o de tejido ovárico (33)

• Diagnóstico de carcinoma de mama hereditario. Criterios de derivación a una unidad de consejo genético.

En base a los antecedentes familiares, edad al diagnóstico, tipo molecular y forma de presentación, estableceremos unos criterios de derivación a una unidad de consejo genético (Tabla 7)

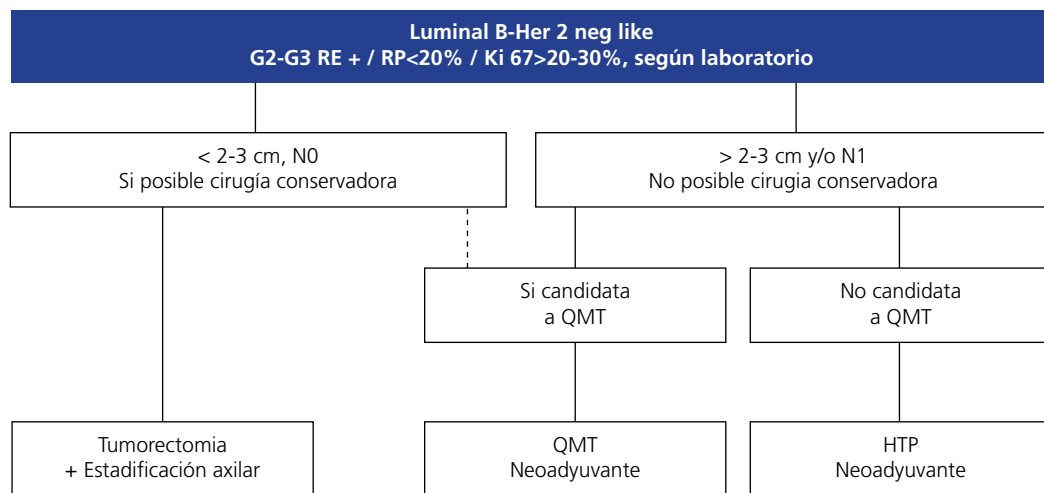
Algoritmo 2. Tratamiento primario Luminal A-like

(Evidencia alta moderada/Recomendación débil: 2A-2B)



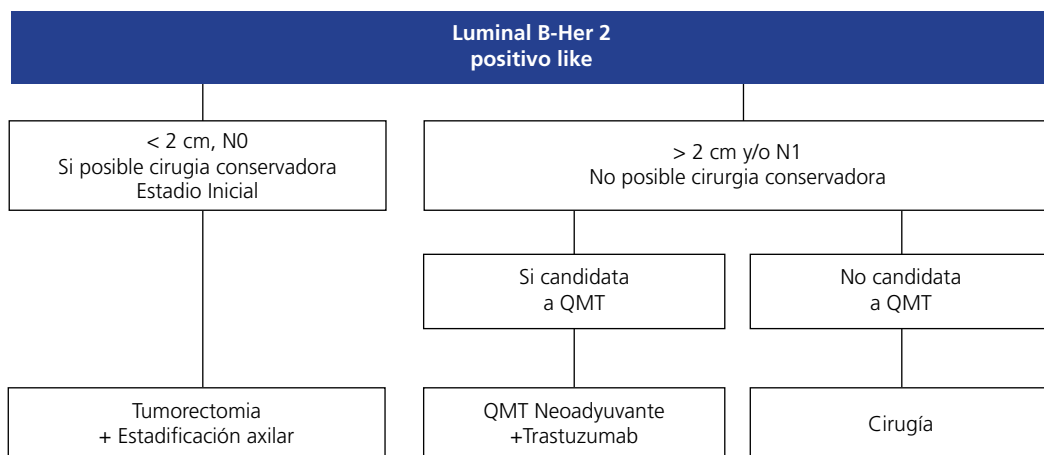
Algoritmo 3. Tratamiento primario Luminal B-Her 2 negativo like

(Evidencia alta moderada/Recomendación débil: 2A-2B)



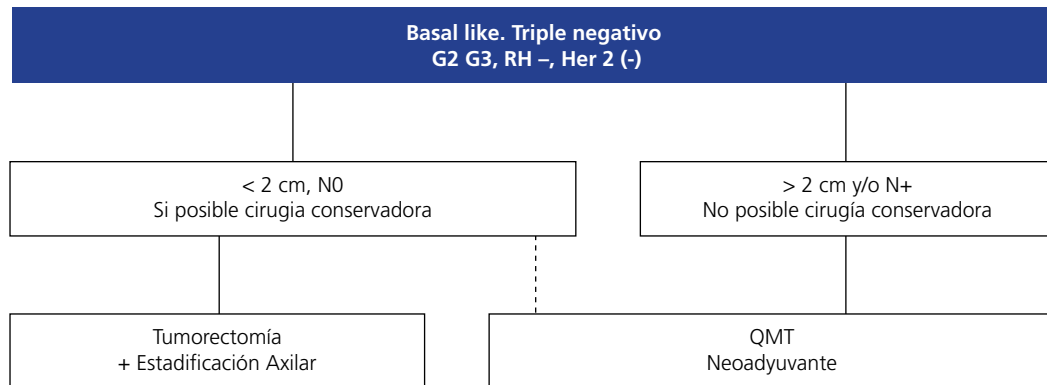
Algoritmo 4. Tratamiento primario Luminal B-Her 2 positivo like

(Evidencia alta moderada/Recomendación débil: 2A-2B)



Algoritmo 5. Tratamiento primario Basal like

(Evidencia alta moderada / Recomendación débil: 2A-2B)



Algoritmo 6. Tratamiento primario Her 2 +++

(Evidencia alta moderada / Recomendación débil: 2A-2B)

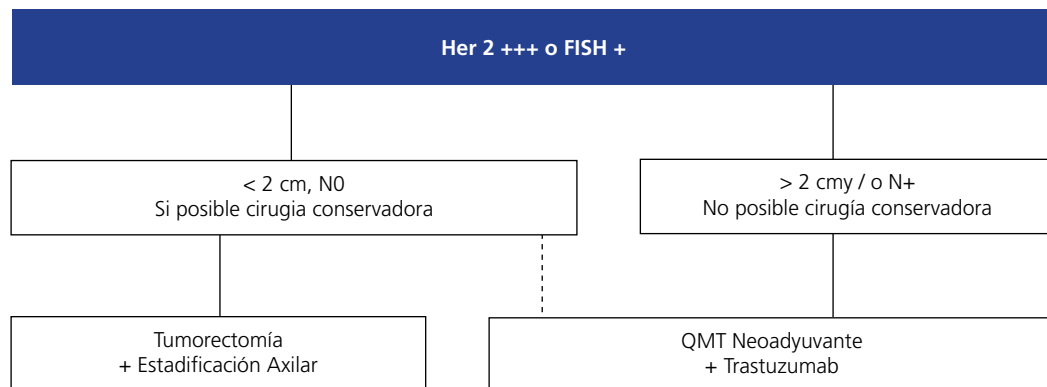


Tabla 7

CRITERIOS DE DERIVACIÓN A UNA UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO
Cáncer de mama diagnosticado < 35 años
Cáncer de mama < 50 años triple negativo
Cáncer de mama y ovario, sincrónico o metacrónico
Cáncer de mama entre 36-40 años con historia familiar no informativa
Familias con > 3 familiares con cáncer de mama y/o ovario. Si son tres casos de cáncer de mama, uno diagnosticado a la edad premenopáusica
Familias con < 2 familiares con cáncer de mama y/o ovario que al menos cumpla uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Los dos casos diagnosticados antes de los 50 años • Cáncer bilateral y un caso de cáncer de mama, al menos 1 de < 50 años • Un cáncer de mama en el varón • Un cáncer de mama y el otro de ovario

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

Cirugía primaria

El tratamiento quirúrgico aparte de tener como objetivo el control local de la enfermedad, permite un estudio completo del tumor y una estadiificación ganglionar de la enfermedad. Estos dos factores establecerán el pronóstico de la enfermedad y el riesgo de recidiva.

Consta de dos partes:

- Cirugía de la mama
- Estadificación axilar

Cirugía de la mama:

El tratamiento estándar del cáncer de mama, siempre que sea posible, es la cirugía conservadora (34-35)

(Evidencia alta / Recomendación fuerte: 1A)

No existe un tamaño que contraindique de manera categórica la conservación mamaria, que depende de la relación entre el tamaño tumoral y el tamaño mamario.

Los objetivos de la cirugía conservadora son:

- Exéresis del tumor con márgenes libres. Minimizar el riesgo de una eventual recidiva local.
- Resultado cosmético óptimo.

Indicaciones de asociación a la cirugía oncológica de técnicas oncoplasticas (36):

- Dependientes de la cantidad de tejido a resear. Cuando debe realizarse una exéresis de más de 20-25 % del volumen mamario, está recomendado la asociación de técnicas de Oncoplastia.
- Dependientes de la localización del tumor. Los tumores localizados en cuadrantes internos e inferiores son los que pueden presentar resultados cosméticos desfavorables.

Técnicas de oncoplastia asociadas a la cirugía de mama:

- Técnicas de remodelación de volumen. Movilización y trasposición de colgajos glandulares o dermoglandulares al sitio de la resección tumoral para cubrir el defecto creado.
- Técnicas de reposición de volumen. Restaurar la forma y tamaño de la mama, aportando tejidos que den volumen, consiguiendo la simetría con la mama contralateral, sin necesidad de cirugía de la misma. En estas técnicas puede haber

problemas en la localización del tejido donante, y pueden producirse además pérdidas por necrosis del colgajo. Según la técnica usada (técnicas de reducción mamoplástica o mastopexias), sería aconsejable además, asociar una técnica de simetrización contralateral.

Evaluación intraoperatoria de los márgenes quirúrgicos

Como recomendaciones generales debemos considerar, que dada la importancia de obtener unos márgenes libres, está aconsejado el estudio anatómopatológico peroperatorio y/o radiológico para intentar conseguir una exéresis total de la lesión y márgenes libres de enfermedad.

La cirugía de márgenes cavitarios (*shaving*) también disminuye la tasa de afectación de los márgenes, sin necesidad en este caso de análisis intraoperatorio, y evitando las reescisiones en pacientes con cirugía conservadora (37)

(Evidencia alta / Recomendación débil: 2A)

Estudio radiológico de la pieza quirúrgica.

Es de gran utilidad para conseguir márgenes libres en la cirugía conservadora de la mama. Permite orientar al cirujano para la ampliación intraoperatoria de la excisión quirúrgica. Esta técnica no debe sustituir al estudio histológico diferido de los márgenes. Si existen microcalcificaciones aisladas o microcalcificaciones que se extienden más allá de la lesión nodular, el estudio radiológico debe considerarse obligatorio (38)

Las técnicas usadas son:

- Radiografía de la pieza quirúrgica. Se debe hacer preferentemente con magnificación, compresión suave y con dos proyecciones ortogonales. La limitación principal de la técnica es la imposibilidad de valoración de las lesiones no visibles en mamas densas.
- Ecografía de la pieza. Puede hacerse cuando la lesión no es visible por mamografía. Como es una técnica en tiempo real, hay estudios que señalan su mejor capacidad de identificar el margen comprometido.

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

Es aconsejable dejar clips quirúrgicos para que pueda ser fácilmente identificado para la radioterapia, especialmente en los casos de oncoplastia.

Indicaciones de reescisión por márgenes afectos: (Algoritmo 7)

- Carcinoma infiltrante. Se considerará margen afecto cuando el tumor llegue a la tinta (tumor *on ink*) (39-40)

(Evidencia alta / Recomendación fuerte: 1A)

- Componente intraductal del tumor infiltrante. Este concepto de tumor sin contacto con la tinta podría considerarse suficiente.

(Evidencia baja / Recomendación débil: 2C)

No se considerarán márgenes susceptibles de reescisión los límites anatómicos anterior (piel) y posterior (fascia de músculo pectoral), siempre que clínicamente no presenten alteración.

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Para el carcinoma intraductal puro o el carcinoma con microinvasión (no focos invasivos de > 1mm), se considera suficiente un margen de 2 mm, de acuerdo al último consenso (41)

Cuando esté indicada una mastectomía, se debe ofrecer a la paciente la posibilidad de una reconstrucción inmediata, teniendo en cuenta la indicación de tratamientos posteriores y siempre que no exista una contraindicación para la misma. La indicación de mastectomía puede ser oncológica, como en el carcinoma inflamatorio, por condicionantes de otros tratamientos (especialmente la necesidad de radioterapia), o por edad avanzada o comorbilidad de la paciente

(sobre todo la relacionada con tabaquismo y factores de perfusión tisular).

En caso que la reconstrucción inmediata no fuese posible, en función de la evolución de la paciente y la corrección o consideración de eventuales factores que puedan influir en su resultado (administración de radioterapia previa, cese de hábito tabáquico, edad y características cardiovasculares) podría considerarse la reconstrucción diferida.

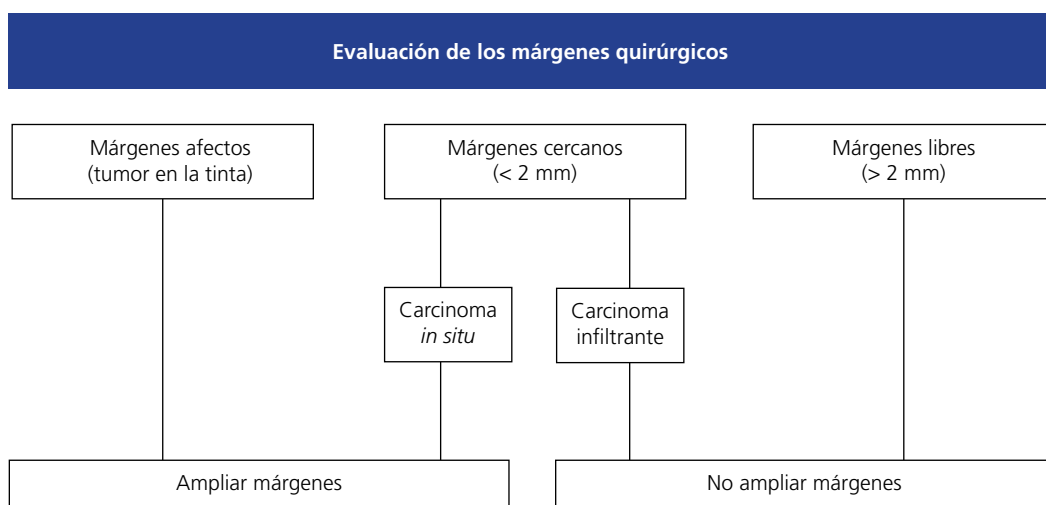
La reconstrucción pretende la restitución del volumen, la forma y la proyección en la silueta mamaria tras la exéresis completa de la glándula con con mayor o menor cantidad de tejidos estromales. Puede lograrse mediante técnicas autólogas (con tejidos propios de la paciente) o heterólogas (con asistencia de materiales sintéticos: prótesis, expansores, mallas) con la finalidad principal de conseguir un volumen adecuado.

La administración de radioterapia es un condicionante de la morbilidad y el resultado, especialmente con técnicas heterólogas, y ante pacientes que hayan sido tratadas o vayan a precisar radioterapia adyuvante, la recomendación es diferir la reconstrucción y utilizar técnicas autólogas (42-43)

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

Como sucede con el uso de las técnicas oncoplasticas, es conveniente considerar la simetrización, simultánea o diferida, para un óptimo resultado estético final.

Algoritmo 7. Indicaciones de ampliación de márgenes en cirugía conservadora



* En caso de márgenes cercanos (< 2 mm) con carcinoma *in situ*, se debe considerar ampliación excepto, si se trata de una afectación focal (< 5 mm de extensión), a valorar individualmente.

Estadificación axilar

La afectación axilar, N, sigue siendo uno de los factores pronóstico más importantes en el cáncer de mama. Está indicado realizar una estadificación axilar en todos los casos de cáncer infiltrante.

Estadificación axilar en pacientes con ganglios negativos, cN0

Consideramos cN0 las pacientes con exploración axilar negativa y ecografía axilar sin hallazgos sospechosos. Siempre que se localice una adenopatía axilar sospechosa por ecografía, está indicado la realización de una PAAF o BAG, que si no es diagnóstica y la imagen es claramente sospechosa deberá repetirse. Si es negativa la segunda punción, se puede realizar ganglio centinela.

Ganglio centinela

- Se define como la primera estación ganglionar que recibe el drenaje tumoral. Está demostrado que permite realizar una correcta estadificación de la axila con una tasa inferior al 5% de falsos negativos y con menos morbilidad que la linfadenectomía axilar.
- La negatividad del ganglio centinela axilar en cáncer de mama invasor en estadio precoz, permite evitar la linfadenectomía axilar **(44-45)**
(Evidencia alta / Recomendación fuerte: 1A)
- La técnica más usada consiste en la inyección intra-peritumoral, periareolar y/o subdérmica de un nanocoloide marcado con tecnecio-99m. También se puede utilizar una técnica mixta (radiotrazador más colorante). La inyección intratumoral guiada con ecografía permite la realización simultánea de cirugía radioguiada de lesiones no palpables de la mama y ganglio centinela (SNOLL: *sentinel node and radioguided occult lesion localization*).
- Siempre que sea posible, se recomienda la realización de una linfogammagrafía que permite determinar de forma preoperatoria, la localización y número de ganglios centinelas.

- Además de la técnica previamente descrita, es posible la utilización de técnicas basadas en trazadores ferromagnéticos **(46-47)**

(Evidencia moderada fuerte / Recomendación: 1B)

Actualmente, puede realizarse ganglio centinela, y por lo tanto, no se consideran contraindicaciones en las siguientes situaciones clínicas: carcinoma multifocal o multicéntrico, tumorectomía previa (intentar realizar la biopsia del ganglio centinela en el primer mes de la tumorectomía), carcinoma de mama con antecedentes de técnicas de cirugía plástica o Radioterapia de la axila, segundo ganglio centinela en los casos de recidiva mamaria, carcinoma mamario en la mujer embarazada (contraindicado colorantes vitales). También puede realizarse, y se considerará de elección, realizar ganglio centinela en pacientes con ganglios clínicamente N0 (incluye ecografía axilar y estudio citohistológico si indicado) sometidas a tratamiento neoadyuvante (quimioterapia u hormonoterapia) (Tabla 8, 9 y 10)

Un aspecto todavía en controversia es la conducta si el ganglio centinela es positivo. A partir del estudio ACOSOG Z0011 **(59-62)** y las recomendaciones de diferentes sociedades: SESPM **(63)**, ASCO **(48)**, San Gallen **(64)**, podemos esquematizar la estadificación axilar si el ganglio centinela es metastásico en la tabla 11

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Estadificación axilar en pacientes con ganglios positivos, cN1

En los pacientes con ganglios clínicamente N1 (PAAF adenopatía compatible con carcinoma) a los que se realiza una cirugía primaria, debe estadificarse la enfermedad con la realización de una linfadenectomía axilar de dos niveles, reservando el nivel III solamente si se detecta la presencia de enfermedad palpable en el nivel III (Algoritmo 8).

Tabla 8

INDICACIONES DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA
Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3 cN0 (axila clínica, ecográfica y si procede, con PAAF o BAG, negativas) (48) (Evidencia alta / Recomendación fuerte: 1A).
Carcinoma intraductal o <i>in situ</i> : <ul style="list-style-type: none"> • Indicación de mastectomía • Alto riesgo para infiltración en base a alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> – Alto grado histológico o comedonecrosis – Extenso (diámetro \geq 3 cm) – Asociado a masa palpable o lesión nodular (Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

Tabla 9

OTRAS INDICACIONES DE BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA (antiguamente contraindicaciones)	
Tumores multifocales o multicéntricos (49)	Evidencia baja Recomendación fuerte: 1C
Biopsia escisional previa (tumorectomía previa) (50-51)	Evidencia baja Recomendación fuerte: 1C
Antecedentes de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción	No evidencia Opción de consenso
Radioterapia de mama o axila previa	No evidencia Opción de consenso
Segundo ganglio centinela en caso de recidiva mamaria (antecedente de cirugía conservadora con BSGC previa) (52)	Evidencia baja Recomendación fuerte: 1C
En pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante (53-56)	Evidencia moderada Recomendación fuerte: 1B
Mujeres gestantes o puérperas lactantes (57-58): <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar la mínima dosis posible de radiotrazador y el mismo día de la cirugía • Está contraindicado el uso de cualquier colorante vital o azul • Previa retirada de la lactancia 24 horas 	Evidencia baja Recomendación débil: 2C
Carcinoma mamario T4b, en casos seleccionados con afectación focal de la piel	Evidencia baja Recomendación débil: 2C

Tabla 10

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS DE BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA
Cáncer de mama infiltrante con ganglios citohistológicamente metastásicos (N1-N2)
Carcinoma de mama inflamatorio T4d (48)

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Tabla 11

EVITAR LINFADENECTOMÍA AXILAR EN GANGLIO CENTINELA METASTÁSICO
<p>Valoración con OSNA:</p> <p>Baja carga tumoral total*: < 15.000 copias ARN m CK19</p>
<p>Valoración histopatológica:</p> <p>Células aisladas o micrometástasis</p> <p>Macrometástasis, si cumplen todo los criterios ACOSOG Z0011 (59)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores T1-T2 • ≤ 2 ganglios centinela metastásicos • No invasión de la grasa periganglionar • Cirugía conservadora de la mama • Radioterapia (RDT) convencional adyuvante sobre mama (Irradiación de la mama con campos tangenciales optimizados a la axila) • Tratamiento sistémico adyuvante

Tabla 12

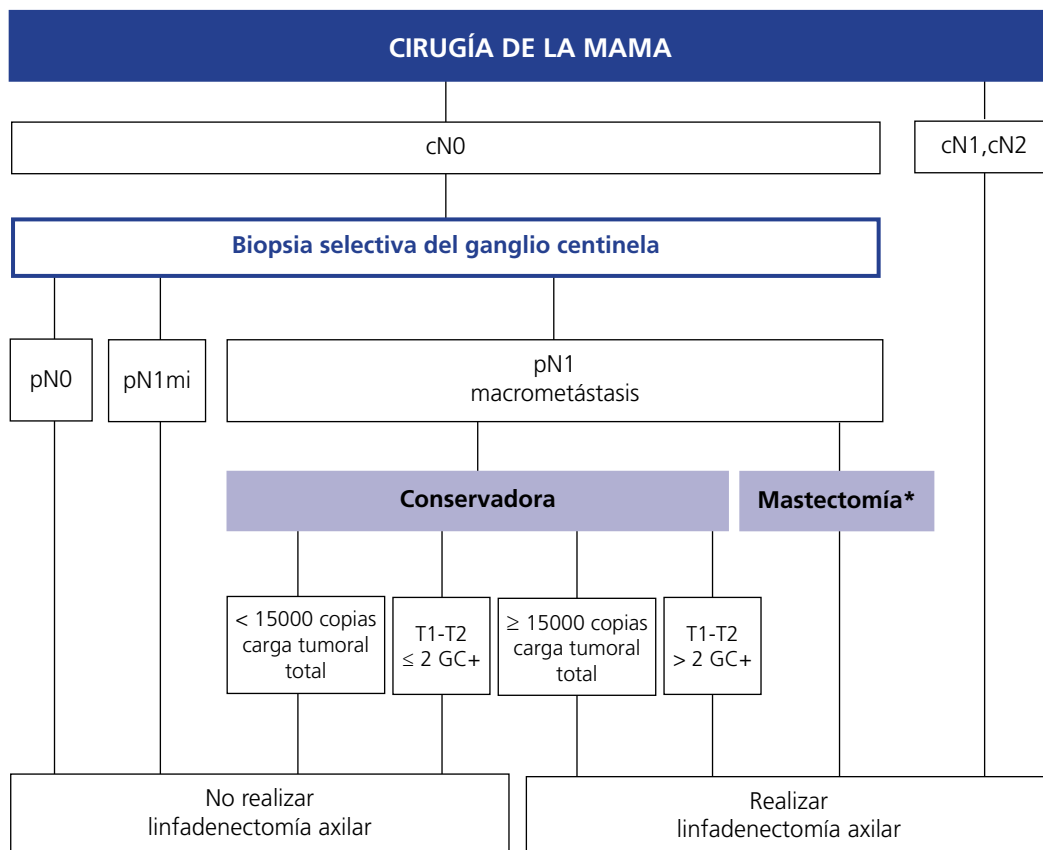
REALIZACIÓN DE LINFADENECTOMÍA AXILAR EN GANGLIO CENTINELA METASTÁSICO
<p>Valoración con OSNA:</p> <p>Alta carga tumoral total*: > 15.000 copias ARN m CK19</p>
<p>Valoración histopatológica</p> <p>Macrometástasis en pacientes con mastectomía**</p> <p>Macrometástasis en pacientes con cirugía conservadora si:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores > T2 • > 2 ganglios centinela metastásicos • Invasión de la grasa periganglionar • Imposibilidad para la radioterapia postoperatoria de la mama • Quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante

*Se define la carga tumoral total, como la suma de las cargas tumorales de todos los ganglios centinela, estudiados mediante estudio OSNA (65-66)

** De acuerdo con el estudio Amaros (67), en algunos casos y como alternativa a la realización de una linfadenectomía axilar puede considerarse la realización de Radioterapia axilar.

Algoritmo 8. Estadificación axilar según el tipo de cirugía de la mama

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)



* En caso de mastectomía considerar RDT axilar de acuerdo con estudio Amaros

Estudio anátomo-patológico del cáncer de mama

El estudio anátomo-patológico del cáncer de mama debe incluir como mínimo los siguientes parámetros pronóstico (Tabla 13) (5)

Se recomienda repetir los receptores hormonales en la pieza quirúrgica si:

- Resultado negativo en la biopsia sin control interno, escaso componente infiltrante en la biopsia, positividad nuclear muy baja de tipo granular, carcinomas morfológicamente heterogéneos, biopsia previa artefactada.

- Her 2: biopsia previa artefactada, resultado equivoco en biopsia tras inmunohistoquímica e hibridación *in situ*, escaso componente infiltrante en la biopsia, el tumor en la resección difiere morfológicamente del de la biopsia, realizar determinación en metástasis ganglionares si el tumor es distinto del tumor primario, patrón de tinción heterogéneo en la biopsia con foco menor del 10 % con tinción intensa (3+).

No se considerarán márgenes susceptibles de reescisión los límites anatómicos anterior (piel) y posterior (fascia del músculo pectoral), siempre que clínicamente no presenten alteración.

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Tabla 13

PARÁMETROS HISTOLÓGICOS MÍNIMOS EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA
ESTUDIO MACROSCÓPICO Tamaño tumoral (dos dimensiones), distancia al margen más próximo, parénquima mamario, piel Ganglio centinela: Número de ganglios, método análisis. Linfadenectomía (número de ganglios)
ESTUDIO MICROSCÓPICO Tamaño del carcinoma invasivo, porcentaje de Ca <i>in situ</i> y tamaño global
Tipo histológico
Grado histológico de Nottingham
Multifocalidad
Invasión linfovascular
Carcinoma <i>in situ</i> : patrón, grado, tamaño: porcentaje o extensión en cm, distancia a márgenes
Piel / Complejo areola-pezones (ulceración, permeación de linfáticos dérmicos...)
Resto de parénquima mamario: otras alteraciones (hiperplasias, cambios columnares, calcificaciones)
Márgenes quirúrgicos. En caso de afectación distancia al margen: si es por infiltrante o <i>in situ</i> y extensión de la afectación
Ganglios linfáticos: número de ganglios extirpados, número de ganglios afectados, tamaño de la metástasis mayor, afectación del tejido periganglionar, invasión vascular periganglionar
Estadificación pTNM
Receptores Hormonales*: Receptor de Estrógenos, Receptor de Progesterona (intensidad y %) (68)
Marcador de proliferación Ki 67 (porcentaje)* (69)
Evaluación de Her 2*: Negativo (0,1+), Equivoco (2+) (se realizará técnica de ISH) Positivo (3+) (70-71)
CK19 si estudio de ganglio centinela por OSNA (<i>one step nuclear acid amplification</i>) (72)
Opcionales: E-cadherina, CK5/6, p53, Receptor de andrógenos, p63

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

*Si no se han realizado o no han sido concluyentes en la biopsia diagnóstica previa

Tabla 14. pTNM

Categoría p N	Descripción
pNx	No evaluables
pN0 pN0(i-) pN0(i+)	Sin afectación histológica, sin examen adicional para células tumorales aisladas (CTA). <ul style="list-style-type: none"> Sin afectación histológica, inmunohistoquímica negativa. Presencia de grupos de celulares tumorales de menos de 0.2 mm detectadas por tinción de hematoxilina-eosina o inmunohistoquímica. Incluye la presencia de menos de 200 células en una única sección histológica.
pN0(mol-) pN0(mol+)	<ul style="list-style-type: none"> Sin metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR). Sin metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR).
pN1mic	Nidos tumorales > 0.2mm, pero < 2mm de dimensión máxima. Presencia de más 200 células de forma aislada o formando agregados en una única sección histológica.
pN1 pN1a pN1b pN1c	Metástasis entre 1 y 3 ganglios axilares y/o metástasis microscópicas en ganglios de cadena mamaria interna detectadas por biopsia pero no clínicamente aparentes. <ul style="list-style-type: none"> Metástasis entre 1 y 3 ganglios axilares con al menos una que mida más de 2 mm. Metástasis microscópicas en ganglios de cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes. Metástasis entre 1 y 3 ganglios axilares y en ganglios de la cadena mamaria con enfermedad microscópica detectada por biopsia, sin clínica aparente.
pN2 pN2a pN2b	Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en ausencia de metástasis ganglionares axilares. <ul style="list-style-type: none"> Metástasis entre 4 y 9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral de > 2 mm). Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes, en ausencia de ganglios axilares.
pN3 pN3a pN3b pN3c	Metástasis en > 10 ganglios axilares, o ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de > 1 ganglio axilares ipsilaterales o > de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes o metástasis de ganglios supraclaviculares ipsilaterales. <ul style="list-style-type: none"> Metástasis en > 10 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral de > 2 mm) o metástasis en ganglios ipsilaterales infraclaviculares. Metástasis ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de > 1 ganglio axilar ipsilateral o > de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes. Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

Tabla 15. Clasificación por estadios

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

Quimioterapia primaria o neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante se considera estándar para el tratamiento de los tumores malignos de mama localmente avanzados (T3, T4, N2, N3), y cada vez más, se ha extendido su uso para tumores inicialmente operables. Reduce el volumen tumoral y permite, en algunos casos, convertir un tumor inoperable en un candidato a cirugía, mientras que, en otros, facilita y permite la conservación mamaria. Además, posibilita determinar la quimiosensibilidad *in vivo* del tumor, y en los casos en que se consigue una respuesta completa patológica (pCR) es un factor de buen pronóstico independiente en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad (Tabla 16) **(26,73,74)**

Metodología

- Estudio de extensión previo a quimioterapia neoadyuvante según la probabilidad metastásica.
- Marcaje de la lesión prequimioterapia, excepto en casos en que puedan coexistir microcalcificaciones que se prevean van a persistir y van a ser la guía para el marcaje.
- Estudio de extensión local que incluya, mamografía, ecografía y resonancia magnética
- Tanto la RM como la FDG PET/TC pueden ser útiles en la evaluación de respuesta tras tratamiento neoadyuvante, sin embargo su precisión diagnóstica global no es suficiente para dirigir cirugías mamarias y axilares **(75-77)**
- Considerar marcaje de ganglios positivos, por si, en caso de buena respuesta al tratamiento, se pueda considerar la realización de una exéresis de los mismos asociados a ganglio centinela: Disección axilar dirigida (*Targeted axilar dissection*) **(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)** (Algoritmo 9) **(78-79)**

Esquemas quimioterápicos

Los fármacos, esquemas y duración de la quimioterapia neoadyuvante son los mismos que la adyuvante. Los esquemas que han mostrado más índice de respuesta patológica completa son los

que incluyen un tratamiento secuencial de antraciclinas y taxanos de 6 meses de duración.

(Evidencia alta / Recomendación fuerte: 1A) (27)

Los tumores que sobreexpresan Her 2 se benefician de la adición de Trastuzumab y Pertuzumab con un porcentaje de respuesta completas de >60 % **(80-81)**

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

En tumores triple negativos, BRCA positivos puede estar recomendada la adición de Carboplatino, con un mayor porcentaje de respuestas completas, pero también de toxicidad.

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

Valoración de la respuesta

El estudio de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante tiene varios objetivos:

- Detectar una eventual progresión del tumor.
 - Evaluar la respuesta al inicio del tratamiento, para tener la posibilidad de modificarlo.
 - Predecir la respuesta patológica completa.
 - Valorar el tamaño tumoral al final del tratamiento para planificar la intervención quirúrgica.
- Para monitorizar la respuesta, son útiles la exploración clínica, mamografía, ecografía y resonancia (especialmente con secuencias de difusión). Recientemente se ha incorporado la FDG PET. La resonancia es la técnica que mejor se correlaciona con el tamaño tumoral al final del tratamiento, si bien puede sobreestimar (orientando a cirugías excesivas) o infrastimar (con la posibilidad de dejar lesión residual) **(82-83)**

El esquema de seguimiento propuesto es:

- Mamografía + ecografía + resonancia al inicio del tratamiento.
- Resonancia (o FDG PET) tras el primer o segundo ciclo si se quiere valorar respuesta precoz.
- Mamografía +/- ecografía +/- resonancia cuando se sospeche progresión.
- Mamografía + ecografía + resonancia al final del tratamiento.

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

En cuanto al método para valorar la respuesta clínica-radiológica, los criterios más usados son los RECIST y OMS (Tabla 17) **(84)**

Hormonoterapia primaria o neoadyuvante

La hormonoterapia neoadyuvante permite conocer la hormonosensibilidad *in vivo* del tumor y en caso de existir respuesta, puede favorecer o posibilitar la cirugía conservadora (85)

De acuerdo al algoritmo de la elección del tratamiento primario puede estar indicado en:

- Carcinoma luminal A-like o B-like (receptor de Estrógenos > 50%) en pacientes menopáusicas de edad avanzada en el que no es posible cirugía conservadora.

- Carcinoma localmente avanzado luminal A-like. El tratamiento recomendado es un inhibidor de la aromatasa.

Si consideramos el tiempo de mayor probabilidad de respuesta, se recomienda programar cirugía entre los 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento.

Para la valoración de la respuesta se utilizan los criterios RECIST y OMS (Tabla 17)

Después de realizada la cirugía, se recomienda realizar un estudio de los factores pronóstico de la pieza quirúrgica. Para una mejor valoración de la respuesta a la Hormonoterapia y objetivar la necesidad de quimioterapia posterior, puede aplicarse el *Postneoadjuvant Endocrin Pronostic Index*. (PEPI-SCORE) (Tabla 18) (86)

Grupo 1 (score 0): Recidiva 3% con o sin QMT

Grupo 2 (score 1-3): Recidiva 5 % con QMT versus 22% sin QMT

Grupo 3 (score > 4): Recidiva 17% con QMT 35% sin QMT

Tabla 16

FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA
Grado histológico alto
Elevada proliferación tumoral, Ki 67 > 20-25%
Sobreexpresión de Her 2
Infiltrado inflamatorio asociado (TILs)

Tabla 17. Criterios RECIST y OMS de valoración de la respuesta a la quimioterapia

Respuesta	RECIST	OMS
Completa (RC)	Sin enfermedad	Sin enfermedad
Parcial (RP)	≥ 30% respuesta	≥ 50% respuesta
Estabilidad	Sin RP ni progresión	Sin RP ni progresión
Progresión	Incremento 20%	Incremento 25%

Tabla 18. PEPI SCORE. *Postneoadjuvant Pronostic Index*

PATOLOGIA BIOMARCADOR	Supervivencia libre de recidiva Hazard ratio	PEPI score total Puntos
pT		
T1/T2	-	0
T3/T4	2.8	3
Estadio Ganglionar		
N0	-	0
N+	3.2	3
Ki 67%		
0-2.7%	-	0
2.7-7.3%	1.3	1
7.3-19.7%	1.7	1
19.7-53.1%	2.2	2
> 53.1%	2.9	3
Receptor Estrógenos, Alfred score		
0-2	2.8	3
3-8	-	0

Cirugía postratamientos neoadyuvantes

La cirugía postratamientos neoadyuvantes debe establecerse en base a una integración de la enfermedad al inicio, la enfermedad final y el tipo de respuesta.

Estadificación axilar en el contexto de neoadyuvancia (Algoritmo 9)

En el contexto de la neoadyuvancia se ha señalado una mayor tasa de falsos negativos y menor tasa de detección en casos cN+ de inicio (87-88), desaconsejándose la realización de BSGC en estas circunstancias. Aunque, más recientemente, se han comunicado diferencias en cuanto a su utilidad dependiendo del inmunofenotipo de los tumores y su tasa de respuesta, aconsejándose su utilización posterior a la neoadyuvancia en casos Her2neu y triples

negativos negativos (89), optimizando la técnica (53,74,75)

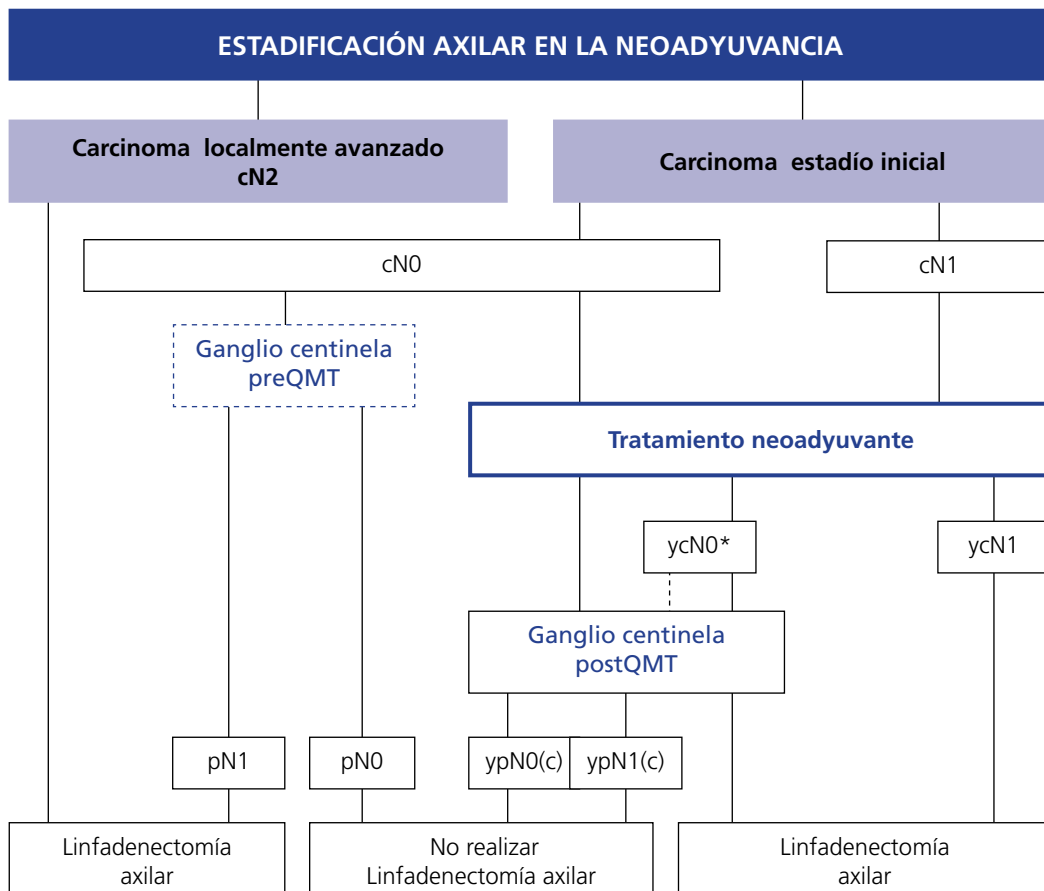
(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B).

Valoración de la respuesta a los tratamientos neoadyuvantes

NSABP 2002 define la respuesta completa patológica (pCR), como la ausencia de carcinoma infiltrante a nivel del tumor primario y ganglios axilares, independientemente de la presencia o no de carcinoma ductal *in situ*.

Existen diferentes sistemas de valoración patológica de la respuesta, en función de la definición de respuesta completa, la valoración de la respuesta ganglionar, el número de categorías utilizadas y el valor de los cambios observados respecto a la biopsia prequimioterapia neoadyuvante. La mayoría indican una valoración semicuantitativa de la reducción de la celularidad tumoral. Algunos métodos valoran la mama y la respuesta axilar.

Algoritmo 9



* Recomendación: Optimizar la técnica mediante localización prequirúrgica de los ganglios y disección axilar dirigida (Exéresis de ganglios centinela + ganglios marcados) o ganglio centinela con doble método (colorante y tecnecio) o intentar exéresis de al menos 2 ganglios. (53,74,75)

Los más comúnmente utilizados son: NSABP B 16, Sataloff, Chevallier, *Residual Cancer Burden* (Symmans) y Miller y Payne. Se considera importante por su valor pronóstico, la evaluación tanto de la respuesta en la mama, como la axilar. Uno de los métodos preferidos actualmente es el RCB (Residual Cancer Burden) (90)

En cuanto al estudio del ganglio centinela post-neoadyuvancia, se puede realizar por método convencional, siendo posible estudiar la fibrosis o respuesta axilar o mediante estudio OSNA, existiendo estudios abiertos para su validación en neoadyuvancia.

Quimioterapia complementaria o adyuvante

El tratamiento con quimioterapia se establecerá en base a una serie de factores dependientes del tumor: estadio del tumor, factores pronóstico y tipo molecular subrogado y a otros dependientes de la paciente: edad, estado menopáusico y comorbilidad, principalmente.

Las plataformas génicas para establecer el riesgo de recidiva de un tumor y por tanto la necesidad de un tratamiento con quimioterapia, han demostrado ser una herramienta muy útil en pacientes con receptores hormonales positivos, con algún factor de mal pronóstico que pueda hacer dudar de la idoneidad de un tratamiento con quimioterapia.

Aunque cada Comunidad Autónoma tenga consensuada las recomendaciones para el uso de las plataformas génicas, las recomendaciones generales se recogen en la tabla 19.

Los regímenes con quimioterapia que han demostrado más beneficio en supervivencia son los que contienen de manera secuencial Antraciclinas y/o Taxanos. El perfil de toxicidad de ambos fármacos es diferente, mientras la Antraciclina es cardiotóxica y presenta una dosis máxima; los Taxanos, pre-

sentan frecuentemente toxicidad hematológica, neuropatía sensitiva distal y toxicidad ungueal.

La duración óptima del tratamiento con quimioterapia adyuvante es de 5-6 meses. Existen diferentes esquemas que han demostrado efectividad a consensuar en cada Unidad, teniendo en cuenta de añadir además de la Antraciclina, un Taxano (Docetaxel o Paclitaxel)

Se recomienda empezar el tratamiento sistémico con Quimioterapia menos de 6 semanas después de la cirugía. La eficacia de la quimioterapia adyuvante disminuye si se administra más allá de 8-12 semanas.

En el caso de ser necesaria la administración de quimioterapia adyuvante, el inicio de la radioterapia complementaria no deberá demorarse más allá de 7 meses tras la cirugía (91-93)

Respecto al uso de quimioterapia en pacientes frágiles o de edad avanzada (> 70 a), en caso de ser necesario por el riesgo de recidiva del tumor, se realizará un cribado oncogeriátrico para un estudio de edad funcional y fragilidad que permitirá ajustar el tratamiento más óptimo en cada caso (Tabla 20, 21 y 22)

Hormonoterapia complementaria o adyuvante

Indicación

Aunque el consenso de patólogos americanos ha considerado positividad para receptores hormonales a partir del 1 %, el beneficio del tratamiento hormonal en relación a su toxicidad no queda demostrada en el subgrupo de pacientes con bajo porcentaje.

Por lo tanto se recomienda realizar tratamiento hormonal si la determinación del receptor de estrógenos es de al menos un 10% (94)

Fármacos a utilizar

Existen básicamente 3 grupos de fármacos:

- SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) de los cuales el más utilizado es el Tamoxifeno.
- IA (Inhibidores de la Aromatasa). Por su estructura se clasifican en:
 - No esteroideos: Anastrozol y Letrozol
 - Esteroideos: Exemestano
- Supresores de la función ovárica (agonistas GnRh). El más utilizado es la Goserelina.

Tabla 19

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE PLATAFORMAS GÉNICAS
pT1-T2 pN0-N1mi luminal B like
pT2-T3 pN0 y/o pN1a luminal A like
Discrepancias entre factores pronósticos

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

Tabla 20. Tratamiento adyuvante en tumores luminales

(Evidencia moderada alta / Recomendación fuerte: 1A-1B)

Tipo subrogado	pTN	Considerar tratamiento
Luminal A like	pT1-2 pN0/pN1mi	Hormonoterapia
	pT2 -pT3 pN0 y/o pN1a	Plataforma génica
	pT3-T4b pN0/pN1mi	Quimioterapia + Hormonoterapia, excepto si plataforma de bajo riesgo
	Resto de casos	Quimioterapia + Hormonoterapia.
Luminal B- like Her 2 negativo	pT1a pN0	Hormonoterapia
	pT1b pN0/N1mi	Individualizar (o plataforma) la necesidad de Quimioterapia + Hormonoterapia
	pT1c-T4 ó pN1a-N3	Quimioterapia + Hormonoterapia
Dudas entre tumor luminal A o B (G2, Ki 67 15-25%, discrepancia de factores)	pT1a-b pN0-N1mi	Hormonoterapia
	pT1c y pN0-1mi	Plataforma génica
	pT2-4 o pN1-3	Quimioterapia + Hormonoterapia
Todas las pacientes de < 36 años con tumores luminales B > pT1a —Quimioterapia		
En pacientes de > 75 años considerar cribado oncogeriátrico		

Tabla 21. Tratamiento adyuvante en tumores triple negativos

(Evidencia alta / Recomendación fuerte: 1A)

Tipo subrogado	pTN	Considerar tratamiento
Triple negativo	pT1a-pN0	No quimioterapia
	pT1b-pN0	Individualizar según factores de riesgo
	≥pT1c y/o pN1a	Quimioterapia
En tumores adenoides quísticos o apocrinos, individualizar la necesidad de quimioterapia		
En pacientes de > 75 años considerar cribado oncogeriátrico		

Tabla 22. Tratamiento adyuvante en tumores Her 2 positivos

(Evidencia alta / Recomendación fuerte: 1A)

Tipo subrogado	pTN	Considerar tratamiento
Her 2 positivo	≥ pT1b- pT1c pN0	Quimioterapia + Trastuzumab
Considerar diferentes regímenes en función de riesgo y cardiotoxicidad.		
En pacientes de > 75 años considerar cribado oncogeriátrico		
En caso de ser posible considerar adyuvancia con Trastuzumab subcutáneo después de la quimioterapia		

Duración del tratamiento Hormonal

• Tradicionalmente, la duración del tratamiento hormonal se ha considerado que debía ser de 5 años. Los estudios ATTOM (95) y ATLAS (96) han demostrado que, aunque con mayor toxicidad (Incremento de eventos tromboembólicos y cáncer de endometrio), 10 años de tratamiento con Tamoxifeno reduce en un 3.7% las recurrencias respecto al grupo tratado 5 años.

- Además existen evidencias que administrar Letrozol después de 5 años de Tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas, mejora la supervivencia libre de enfermedad de todas las pacientes y la supervivencia global de las pacientes con ganglios positivos. (*Switching* largo) (MA 17) (Algoritmo 5)
- Por este motivo puede ser una opción adecuada prolongar el tratamiento hormonal 10 años,

sobre todo en pacientes de alto riesgo (ganglios positivos o T3-T4), con un mínimo beneficio de la supervivencia libre de enfermedad y una mayor toxicidad.

Pacientes menopáusicas

Definición de menopausia: Considerando un criterio clínico, es la ausencia de menstruaciones de al menos 1 año en una mujer de edad compatible con menopausia. En caso de dudas, se realizará un estudio hormonal y un estudio ecográfico de reserva folicular.

Los Inhibidores de la aromatasas en pacientes menopausicas deben ser utilizados como tratamiento sistémico, ya sea de inicio, de forma secuencial tras 2-3 años de Tamoxifeno o como terapia extendida después de 5 años de Tamoxifeno. En el análisis por subgrupos de pacientes con ganglios axilares positivos (BIG 98), administrar Letrozol de inicio ha demostrado un beneficio de la supervivencia global.

Además, en la postmenopausia, la elección de un SERM, o un IA, se realizará en función del estadio de la paciente, y también del perfil de toxicidad. Las toxicidades fundamentales del Tamoxifeno son el incremento del riesgo tromboembólico y de cáncer de endometrio, mientras que los de los IA son artralgias, osteoporosis, aumento del riesgo cardiovascular y trastornos cognitivos.

Pacientes premenopáusicas

El tratamiento hormonal en pacientes premenopáusicas debe realizarse con Tamoxifeno 20 mg /día. Transcurrido cierto tiempo, y en función de la edad y la tolerancia, debe verificarse si la paciente sigue siendo premenopáusica o no mediante la realización de perfiles hormonales en sangre, y estudio ecográfico de reserva folicular, para considerar realizar el cambio a un inhibidor de la aromatasas (MA17), prolongar la terapia con Tamoxifeno 5 años más (ATTOM, ATLAS) o no realizar más tratamiento (Algoritmo 9)

Papel de la supresión ovárica

Respecto a la supresión de la función ovárica, puede recomendarse en un subgrupo de pacientes: las que recuperen la función ovárica después de la quimioterapia, < 40 años y de alto riesgo.

Según resultados de los ensayos SOFT y TEXT, la combinación de Goserelina y Exemestano incrementa la Supervivencia libre de enfermedad a 5 años en un 10 y un 15 % respectivamente frente a Goserelina y Tamoxifeno o Tamoxifeno solo. En estas pacientes la combinación de Goserelina y Tamoxifeno también fue superior a Tamoxifeno solo (97)

La duración óptima del tratamiento hormonoterápico en este grupo de pacientes está aún por establecer quedando pendiente valorar la utilidad de algunas plataformas moleculares como PAM 50 para definir este aspecto de forma individualizada.

Quimioterapia y Hormonoterapia

El tratamiento hormonal en caso de ser necesario, debe darse siempre después de finalizada la quimioterapia y no de manera concomitante a la misma. Puede administrarse al mismo tiempo que la radioterapia (Algoritmo 10)

Tratamiento con anticuerpos monoclonales

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de administración parenteral, que se une y bloquea selectivamente al receptor Her 2 que se sobreexpresa en la superficie celular de células cancerosas de cáncer de mama. Cuando el Trastuzumab se une al Her 2 inhibe la proliferación celular tumoral.

La sobreexpresión de Her 2 se observa en el 10-15% de los cánceres de mama. Los pacientes cuyos tumores sobreexpresan Her 2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta y un peor pronóstico comparado con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan Her 2.

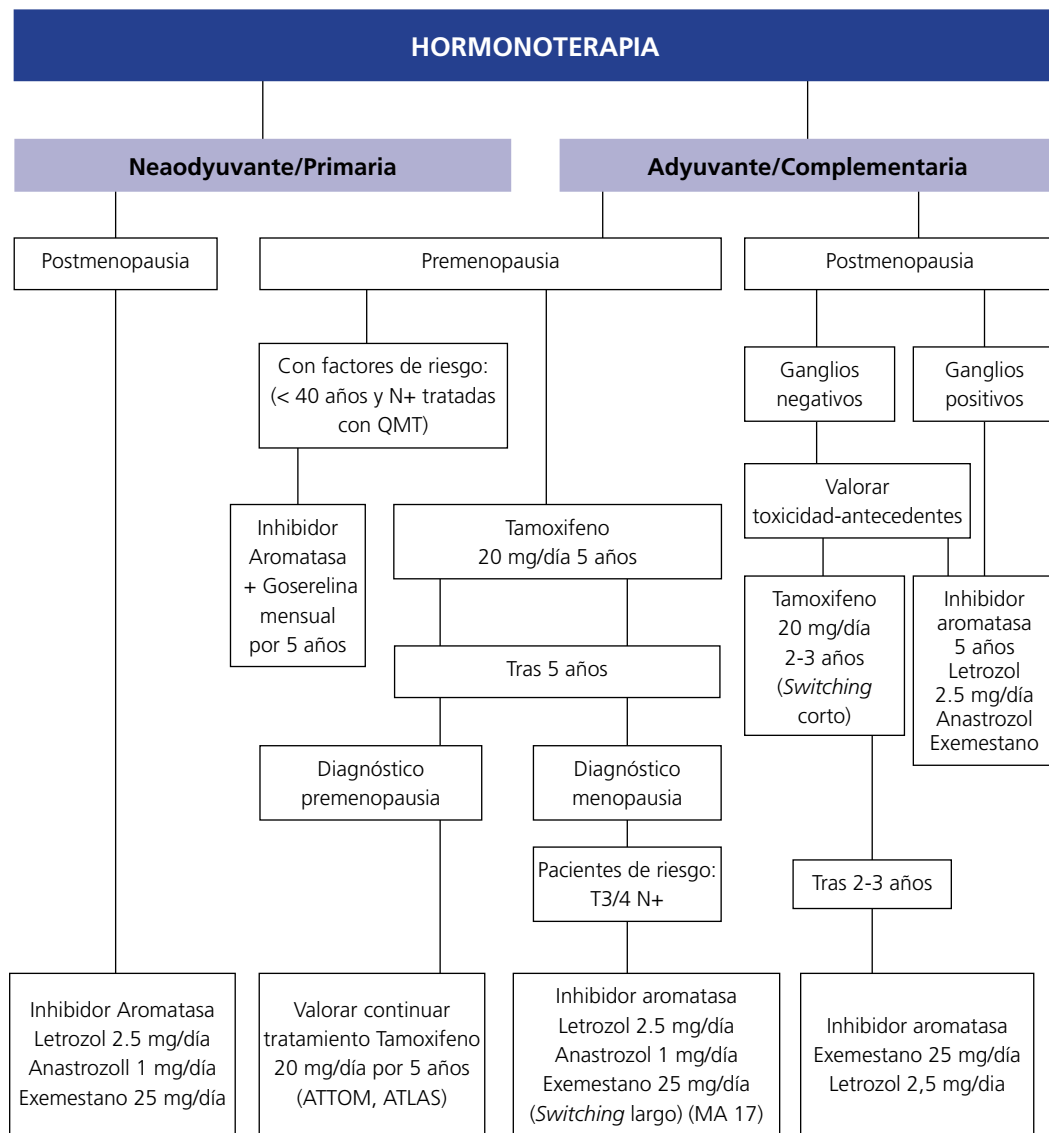
El descubrimiento de este fármaco ha supuesto un punto de inflexión en el pronóstico de estas pacientes, ya que incrementa su supervivencia libre de enfermedad y su supervivencia global (98-100)

Duración del tratamiento

El Trastuzumab se administra junto con quimioterapia. Cuando se indica de modo complementario a la cirugía, este anticuerpo se administra durante un año.

Algoritmo 10. Algoritmo de tratamiento hormonal

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)



Toxicidad

El efecto adverso más relevante de este fármaco es una cardiotoxicidad reversible a modo de una disminución de la fracción de eyección cardiaca, que cede habitualmente al interrumpir su administración. Por este motivo, la indicación de este anticuerpo con quimioterápicos cardiotoxicos como las antraciclinas suele evitarse. Las combinaciones más frecuentes de Trastuzumab se realizan con taxanos y Vinorelbina en la enfermedad metastásica y con taxanos en el tratamiento complementario.

Durante el tratamiento se ha de monitorizar la función cardíaca mediante el control de la fracción de eyección miocárdica (FEVI) cada 4 meses,

o si aparece sintomatología cardíaca, mediante Ventriculografía isotópica o Ecocardiografía.

Trastuzumab asociado a quimioterapia neoadyuvante induce un porcentaje elevado de respuesta patológicas completas, en tumores que sobrepresan Her 2.

Después de la quimioterapia se puede administrar Trastuzumab vía subcutánea que contiene hialuronidasa recombinante que aumenta la absorción de medicamentos. La dosis recomendada es de 600 mg independientemente del peso y no requiere dosis de carga. Esta dosis se administra vía subcutánea cada 3 semanas. Se considera una alternativa a la administración intravenosa.

Radioterapia complementaria

Radioterapia de la mama

La radioterapia de toda la mama después de una cirugía conservadora disminuye el riesgo de recidiva local (en la mama y ganglionar) y aporta un beneficio en supervivencia (101). Se recomienda empezar el tratamiento en caso de quimioterapia adyuvante no más allá de 7 meses. Si no se realiza quimioterapia adyuvante, cuando el proceso de cicatrización esté finalizado.

La dosis de RDT estándar sobre la mama es de 40,05Gy a 2,67Gy/fracción aunque también puede utilizarse el esquema clásico de 50Gy, a 2Gy/ fracción (92-93)

La sobredosis sobre el lecho tumoral (Boost), está indicada en pacientes menores de 70 años, aunque el beneficio es menor a partir de 60 años. La dosis de sobreimpresión será biológicamente equivalente (EQD2Gy) a 16Gy y puede realizarse

Tabla 23. Indicaciones de irradiación parcial de la mama

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

CANDIDATAS A IRRADIACIÓN PARCIAL
> 60 años
Tumor ≤ 2 cm. T1
Histología: Ductal, tubular, mucinoso, coloide. Cualquier grado
Márgenes negativos
Unicéntricos, Unifocales
Ausencia Carcinoma intraductal extenso
Ausencia invasión linfovascular
Receptores de estrógenos positivos
Ganglios negativos, pN0

Tabla 24. Contraindicaciones de irradiación parcial de la mama

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B).

CONTRAINDICACIONES IRRADIACIÓN PARCIAL
Mutación BRCA
Carcinoma intraductal puro
Tratamientos neoadyuvantes

con diferentes métodos. Cuando los márgenes están afectos es recomendable administrar un boost de 20Gy (102-103)

De acuerdo a los criterios ASTRO, ESTRO, la irradiación parcial de la mama, puede ser una opción válida en pacientes de > 60 años, tumor < 2 cm, unifocal, de histología no lobulillar, ganglios negativos, receptores hormonales positivos, ausencia de carcinoma *in situ* extenso, ni invasión vascular (Tabla 23 y 24) (92-93)

Radioterapia de la pared torácica

A pesar de la cirugía radical, está indicada la radioterapia después de la mastectomía en tumores T3, T4, independientemente del estado ganglionar y si existe afectación ganglionar (de acuerdo al metaanálisis EBCTCG 2014). La RDT después de la mastectomía en pacientes de alto riesgo mejora la supervivencia (104)

La irradiación postmastectomía puede considerarse también en casos seleccionados de tumores en estadios iniciales, aun cuando no existe afectación ganglionar, con factores de riesgo de recidiva local: edad <40 años, tamaño >2 cm, presencia de invasión linfovascular, tumores de alto grado o subtipo triple negativo (105-106)

No está contraindicada la irradiación de la pared torácica en ningún caso de reconstrucción autóloga, heteróloga o de aumento. En caso de necesidad de irradiación de expansor tisular, se recomienda su irradiación con volumen constante a un 70% del máximo.

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Radioterapia de cadenas ganglionares

Después de una linfadenectomía axilar la RDT de la axila (niveles I y II axilares) debe ser obviada excepto en los casos de enfermedad residual. La RDT de la axila puede estar indicada si existe afectación extensa de la grasa periganglionar, no se ha realizado vaciamiento axilar o es incompleto (< 10 ganglios).

De acuerdo con el estudio Amaros, en pacientes mayores de 50 años, T1, T2 y axila clínicamente negativa, la RDT de la axila puede ser una alternativa terapéutica a considerar a la linfadenectomía axilar.

La radioterapia de las cadenas ganglionares (nivel III y supraclavicular) está indicada cuando existen

≥ 4 ganglios axilares afectados, cuando no se ha realizado vaciamiento axilar o es insuficiente. En caso de 1 a 3 ganglios, algunos autores y las guías internacionales la recomiendan siempre (Estudio MA 20 y EORTC) (107-108). Otros autores la recomiendan cuando coexisten con otros factores de riesgo, como edad inferior a 50 años, más de 20 % de ganglios afectados, GIII e invasión vascular. La irradiación de la cadena mamaria interna está

indicada cuando existe afectación de la misma confirmada y deberá considerarse seriamente en las pacientes con afectación ganglionar axilar y tumores centrales (Tabla 25) (109)

Al igual que ocurre en la irradiación de la mama completa o de la pared torácica, esquemas de 50Gy en 25 fracciones de 2Gy/día o de 40,05Gy en 15 fracciones de 2,67Gy/día son aceptables (110-112)

Tabla 25. Tratamiento con radioterapia

(Evidencia alta / Recomendación débil: 2A)

Tumorectomía + BSGC	Tumorectomía + Linfadenectomía	Mastectomía +BSGC	Mastectomía +Linfadenectomía
Mama Siempre Irradiación parcial de la mama*	Mama Siempre Irradiación parcial de la mama*	Pared torácica Siempre si cT4 o pT4. Considerar si cT3 o pT3. Valorar en casos seleccionados de pT1-2	Pared torácica Siempre si cT4 o pT4. Considerar si cT3 o pT3. Valorar en casos seleccionados de pT1-2
Lecho tumoral Factores de riesgo**	Lecho tumoral Factores de riesgo*	Cicatriz Únicamente si enfermedad residual	Cicatriz Únicamente si enfermedad residual
Axila niveles I,II y III y supraclavicular Siempre si ganglios positivos, independientemente del número o de la carga tumoral	Axila nivel III y supraclavicular Siempre si ganglios positivos, independientemente del número o carga tumoral Axila niveles I, II Únicamente si enfermedad residual o linfadenectomía insuficiente	Axila niveles I,II y III y supraclavicular Siempre si T4 Siempre si ganglios positivos, independientemente del número o de la carga tumoral	Axila nivel III y supraclavicular Siempre si ganglios positivos, independientemente del número o carga tumoral Axila niveles I, II Únicamente si enfermedad residual o linfadenectomía insuficiente
Cadena mamaria interna Siempre si afectación clínica o histológica. Considerar ante la presencia de factores de riesgo: pacientes premenopáusicas, tumores ≥ T3, tumor de cuadrantes central/internos, afectación axilar N2/N3	Cadena mamaria interna Siempre si afectación clínica o histológica. Considerar ante la presencia de factores de riesgo: pacientes premenopáusicas, tumores ≥ T3, tumor de cuadrantes central/internos, afectación axilar N2/N3	Cadena mamaria interna Siempre si afectación clínica o histológica. Considerar ante la presencia de factores de riesgo: pacientes premenopáusicas, tumores ≥ T3, tumor de cuadrantes central/internos, afectación axilar N2/N3	Cadena mamaria interna Siempre si afectación clínica o histológica. Considerar ante la presencia de factores de riesgo: pacientes premenopáusicas, tumores ≥ T3, tumor de cuadrantes central/internos, afectación axilar N2/N3

Dosis: Se recomiendan los esquemas hipofraccionados 40,05-42,56 a 2,66-2,67Gy/fracción y se acepta el esquema clásico 50Gy a 2Gy/día. Para la sobreimpresión se recomienda llegar a una dosis equivalente de 16Gy a 2Gy/día, mediante la técnica disponible, electrones, fotones o intraoperatoria. Se acepta el boost concomitante.

En caso de irradiación tras tratamiento sistémico primario se decidirá en función de la peor estadificación, previa o final en caso de progresión. En caso de dudas valorar en función de factores de riesgo, edad, receptores hormonales, KI, infiltración linfovascular.

* En aquellos casos de buen pronóstico, pacientes > 60 años, tumores < 3 cm, márgenes libres, G I-II.

** Edad inferior a 60 años, márgenes afectados, tumor superior a 15 mm. invasión linfovascular.

Adenopatía axilar sospechosa de malignidad

La adenopatía axilar como presentación del cáncer de mama oculto, es una forma infrecuente de presentación del cáncer de mama (0.5% de todos los cánceres de mama).

Ante la aparición de una adenopatía axilar sospechosa se deberá realizar una mamografía, una ecografía axilar y estudio citohistológico de la adenopatía (asociado a técnicas inmunohistoquímicas para filiar su origen). En caso de ser positiva para adenocarcinoma y no evidenciarse patología con los estudios radiológicos habituales de la mama (mamografía, ecografía) se aconseja realizar una Resonancia Magnética, que permite detectar en una elevada proporción de casos el tumor primario (15,113-115)

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Al estudio histológico de las adenopatías se añadirán estudios inmunohistoquímicos para descartar el origen en otros órganos (linfoma, melanoma, pulmón o gastrointestinal, principalmente).

En casos de RM dudosa o negativa puede ser recomendable la realización de una FDG PET/TC.

Se clasifican como TON1 o N2 (Tabla 26)

El tratamiento primario suele ser sistémico, sobre todo si es TON2. En cuanto al tratamiento local, una vez finalizado el tratamiento sistémico además de la linfadenectomía axilar, y evaluado la respuesta, puede recomendarse la irradiación total de la mama y las cadenas ganglionares según las mismas indicaciones que en el cáncer de mama habitual. La práctica de una mastectomía no ha demostrado mejorar la supervivencia, por lo que no se recomienda.

Tabla 26. Cáncer de mama oculto

ADENOPATÍA COMO PRESENTACIÓN CÁNCER DE MAMA OCULTO
Anamnesis + exploración (descartar otros orígenes)
BAG o PAAF de la adenopatía. Inmunohistoquímica
Mamografía + Ecografía + Resonancia magnética
Estudio de extensión

Secreción mamaria patológica

Ante una secreción mamaria debemos explorar las características de la secreción (blanquecina: galactorrea, serosa: telorrea o sanguinolenta: telorragia) y la forma de presentación: uni o multiorifical, uni o bilateral.

La secreción que se considera patológica es la uniorifical, unilateral y preferentemente sanguínea (telorragia). Una secreción patológica puede ser el primer síntoma de patología intraductal, papiloma o carcinoma intraductal. En la exploración puede detectarse un punto cuya expresión reproduce la secreción: punto gatillo.

Puede realizarse una citología de la secreción, a pesar de presentar una baja sensibilidad y especificidad y no estar exenta de falsos positivos.

En los casos de telorrea uniorifical franca, bien sea serosa o hemática, puede considerarse la realización de una Resonancia Magnética cuando las pruebas de imagen convencionales sean negativas y no se haya podido realizar una galactografía. Una Resonancia Magnética negativa, sin embargo, no excluye enfermedad y conlleva la excisión del ducto terminal (Tabla 27) (116)

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

Tabla 27

SECRECIÓN MAMARIA PATOLÓGICA. DIAGNÓSTICO
Uniorifical unilateral, telorrea persistente o preferentemente telorragia. Punto gatillo.
Citología de la secreción
Ecografía Mamografía Galactografía
Resonancia Magnética

CÁNCER DE MAMA SIN CLÍNICA EVIDENTE

Cáncer de mama diagnosticado a partir de pruebas de imagen

En el contexto del cribaje oportunista o poblacional, el cáncer de mama se diagnostica sin clínica evidente a partir de lesiones radiológicas. (Algoritmo 11)

Exéresis de lesiones no palpables

La forma de realizar la exéresis en lesiones no palpables dependerá, sobre todo, de la forma de manifestación con las diferentes pruebas complementarias de imagen. En todo caso, el objetivo principal es la resección de la lesión con márgenes adecuados.

Debe tenerse en cuenta un balance adecuado entre el volumen de la pieza quirúrgica y la ausencia de márgenes afectos.

Existen diferentes procedimientos, reconocidos y útiles, que dependerán de las circunstancias y características propias de cada centro para su aplicación práctica. Entre ellos destacan:

- Exéresis radioguiada con arpón, colocado mediante mamografía o ecografía. En ocasiones se

indica la utilización de varios como referencia, para lesiones más extensas o multifocales. Precisa de comprobar la efectividad de la exéresis y márgenes con radiografía y/o ecografía de la pieza quirúrgica.

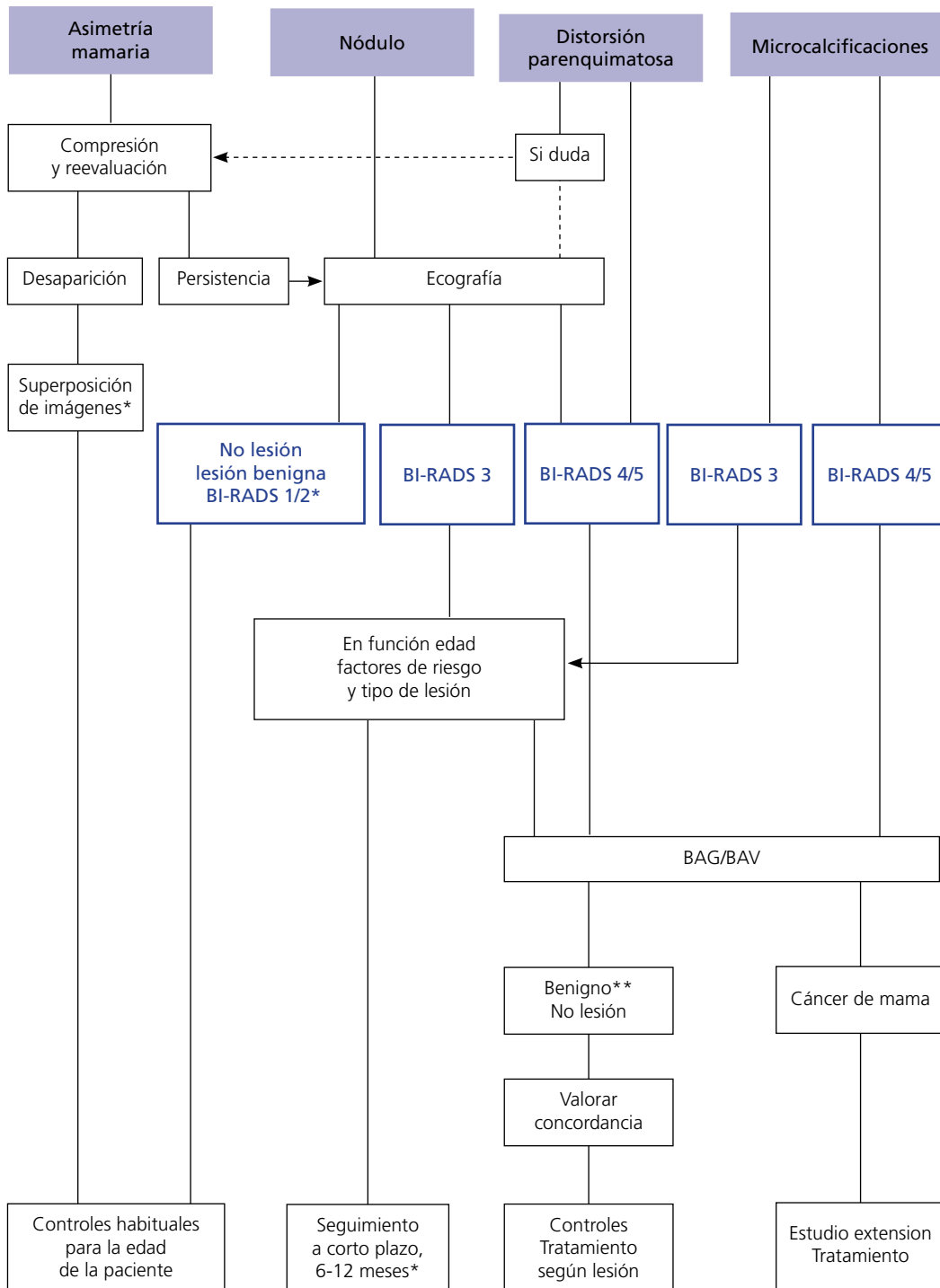
- Exéresis ecoguiada, bien en lesiones ecovisibles o que son referenciadas mediante el marcaje con dispositivos ecovisibles (marcadores de hidrogel).
- Técnicas asistidas por Medicina Nuclear, en las que se utilizan marcadores isotópicos, fundamentalmente:

- Técnica ROLL (*Radio Occult Lesion Localization*), en la que se marca la lesión mediante un trazador isotópico, inyectado mediante guía de imagen (mamografía / ecografía) y con localización mediante sonda de detección gamma. Es posible asociar trazadores de diferente tamaño para realizar simultáneamente la detección del ganglio centinela (técnica SNOLL).

- Técnica de exéresis guiada mediante semillas de I^{125} y sonda de detección gamma, en la que se inyectan éstas en la lesión y sirven de trazador.

Algoritmo 11. Lesiones radiológicas. Conducta según grado de sospecha

MAMOGRAFÍA



* Correlación Clínico radiológica
** Correlación Clínico patológica

SEGUIMIENTO

El objetivo del seguimiento es el diagnóstico de la recidiva local, sistémica, segundas neoplasias y la detección de complicaciones y toxicidad de los tratamientos.

No hay evidencias que el diagnóstico precoz de la recidiva a distancia mejore la supervivencia, pero el diagnóstico de la recidiva local justifica que esté indicado la mamografía bilateral para la cirugía conservadora, o la contralateral en el caso de mastectomía. Por este motivo, se considera indicado un seguimiento minimalista con historia clínica, exploración clínica y mamografía anual, reservando otras pruebas a la existencia de síntomas.

Las recomendaciones para el seguimiento se recogen en la tabla 28.

En cuanto al seguimiento, se recomienda una periodicidad semestral durante los primeros 5 años y anual hasta los 10 años (esta recomendación puede variar en función de protocolos locales y tipos moleculares).

Tabla 28. Seguimiento

SEGUIMIENTO
Historia clínica y exploración clínica cada 6 meses. Primeros 5 años.
Mamografía anual. 1 año después de la inicial, y como mínimo 6 meses después de la RDT.
No se recomienda en ausencia de síntomas otras pruebas como analítica, Radiografía Tórax, gammagrafía, TAC, PET o marcadores tumorales.
Ecografía Transvaginal al inicio del tratamiento con tamoxifeno para descartar patología previa. Si asintomática no es necesario realizar controles de estudio endometrial.
Densitometría ósea basal en pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa. Control bienal.
Promover un estilo de vida saludable: dieta pobre en grasas, evitar sobrepeso, evitar tabaco y otros tóxicos.

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

Podemos considerar dos tipos principales de recidiva de la enfermedad: recidiva locoregional, y recidiva a distancia o metástasis.

Recidiva locoregional:

Comprende a su vez tres tipos:

- Recidiva local tras un tratamiento conservador
- Recidiva local en sede de mastectomía
- Recidiva ganglionar homolateral

Recidiva local tras tratamiento conservador.

El diagnóstico de una recidiva local obliga en primer lugar a solicitar un estudio de extensión completo a fin de detectar una eventual recidiva sistémica concomitante.

Se realizará un TC tóraco-abdomino-pélvico, asociándose una gammagrafía ósea si existiera sospecha clínica o analítica de afectación ósea. La FDG PET/TC puede ser útil en la identificación de la recidiva y aunque ha demostrado una sensibilidad y especificidad globales del 95% y 89% (131) y un alto rendimiento diagnóstico en pacientes con elevación de marcadores (132), se considera como opcional por las guías de manejo. (Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

Si el estudio de extensión es negativo, debemos valorar el tratamiento local, para lo cual consideramos tres situaciones:

- Recidiva local en la cicatriz o en área sometida a sobreimpresión de radioterapia: Obliga necesariamente a la práctica de una mastectomía. Si el estudio axilar previo fue mediante ganglio centinela, se deberá realizar un segundo ganglio centinela.

- Recidiva local fuera de la cicatriz o área sometida a sobreimpresión: Si se considera que el resultado estético puede ser óptimo puede realizarse una segunda cirugía conservadora con irradiación parcial de la zona.

- Recidiva extensa o previsible mal resultado estético: Realizar mastectomía.

En las tres situaciones, si el estudio axilar previo fue mediante ganglio centinela, se deberá realizar un segundo ganglio centinela.

En el caso de linfadenectomía se realizará una ecografía axilar para descartar enfermedad axilar residual.

Recidiva local en sede de mastectomía

Precisa valoración individual, debe considerarse tratamiento quirúrgico (exéresis), tratamiento sistémico según la biología del tumor y la radioterapia en función de la dosis administrada previamente y de la posibilidad de reirradiación en función de la disponibilidad técnica (braquiterapia, técnicas especiales).

Si la paciente no ha recibido radioterapia: valoraremos tratamiento sistémico, exéresis quirúrgica y tratamiento radioterápico. Si la lesión residual después del tratamiento sistémico es pequeña se puede realizar tratamiento con radioterapia a dosis radical, evitando la exéresis quirúrgica.

Recidiva ganglionar homolateral

Recidiva axilar: Cirugía + Radioterapia (si no se ha realizado) + Tratamiento sistémico

Recidiva en mamaria interna o regiones infra o supraclavicular: Tratamiento sistémico + Radioterapia

LINEAS PRINCIPALES DEL CÁNCER METASTÁSICO

Tratamiento de la enfermedad a distancia

El tratamiento de la enfermedad metastásica se establecerá considerando varios factores:

- Situación funcional del paciente, comorbilidades y preferencias respecto a los tratamientos posibles.
- Biología del tumor: fenotipo tumoral.
- Carga tumoral: localización, tamaño, número de órganos afectados, funcionalidad residual del órgano. Se basará en terapia sistémica con quimioterapia, hormonoterapia o terapia dirigida a diana molecular (Her 2), dependiendo de las características biológicas del tumor primario y la metástasis.

Básicamente se establecen tres grandes grupos de enfermedad metastásica:

- Her 2 +
- Receptores hormonales + y Her 2-
- Receptores hormonales - y Her 2-

Se define enfermedad oligometastásica, cuando existen $\leq 3-5$ metástasis, si están en el mismo órgano, y por tanto susceptibles de tratamiento local, y el tumor primario está controlado.

Siempre que sea posible se recomienda el estudio histológico de la metástasis para conocer el perfil molecular del tumor metastásico y la existencia de genes mutados, que pueden marcar un tratamiento específico.

La hormonoterapia se considera tratamiento de elección en la enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos Her 2 - y se reserva quimioterapia para pacientes con crisis visceral (síntomas o datos de laboratorio de disfunción orgánica severa) pacientes triple negativas o pacientes con receptores hormonales positivos pero que la enfermedad se haya vuelto refractaria al tratamiento hormonal.

El abordaje quirúrgico de la metástasis se puede plantear en el contexto paliativo (descompresión

medular, fractura patológica...) o en tentativa resectiva y dependerá del número y la localización de la metástasis. En casos con largo periodo de latencia entre tratamiento primario y aparición de la metástasis, con enfermedad oligometastásica y susceptible de resección, la exéresis de los focos es una opción que mejora el pronóstico del tratamiento sistémico aislado.

Tratamiento locorregional

Se ha evidenciado ventaja en el pronóstico, tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global con el tratamiento quirúrgico radical del tumor primario en pacientes en estadio IV (133-134)

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)

La radioterapia también ha demostrado aumentar la supervivencia en estos casos (135)

Esta mejora en el pronóstico es más evidente en pacientes oligometastásicas, con tumores primarios de menor tamaño y con pocas morbilidades asociadas, por lo que plantear un tratamiento locorregional en una paciente estadio IV requiere de una decisión individualizada.

Valoración de respuesta: Ninguna guía vigente recomienda una técnica específica para valoración de respuesta en enfermedad metastásica por lo que lo más razonable es emplear la misma técnica de imagen usada en el diagnóstico de enfermedad metastásica.

En el caso de metástasis óseas, el establecimiento del grado de respuesta puede ser difícil en algunos casos, por lo que es recomendable la valoración conjunta con resultados clínicos y de laboratorio. La FDG PET/TC puede ser de especial utilidad, con superioridad frente a la gammagrafía ósea (136-137)

Preservación de la fertilidad

Es preceptivo proponer una preservación de la fertilidad a toda paciente diagnosticada de cáncer de mama antes de los 40 años, que no haya completado su deseo gestacional y se encuentre en buen estado general.

En estas pacientes es recomendable realizar una valoración de la fecundidad mediante una ecografía ovárica que permita un recuento folicular y un análisis de la hormona antimulleriana.

Las técnicas de preservación de la fertilidad utilizadas en pacientes con cáncer de mama son las siguientes:

Criopreservación del tejido ovárico

Consiste en la extracción de fragmentos de corteza ovárica y su posterior congelación. Puede realizarse sin necesidad de estimular el ovario y en un corto espacio de tiempo. Requiere una intervención quirúrgica. La eficacia en la recuperación de la fertilidad es limitada, comparándola con los otros métodos.

Criopreservación de embriones

Consiste en la realización de una Fertilización in Vitro tras la obtención de ovocitos de la paciente. Requiere estimulación ovocitaria y gametos masculinos. Los embriones obtenidos se criopreservan.

Criopreservación de ovocitos

Consiste en la obtención de ovocitos tras la estimulación ovárica y su posterior criopreservación mediante vitrificación.

Quimioprevención mediante Análogos LHRH

No es una auténtica preservación de la fertilidad, sino que se trata de la protección de los gametos femeninos de la acción citotóxica de la quimioterapia.

Ante un diagnóstico de cáncer de mama, y sobre todo si se prevé un tratamiento con quimioterapia, deberá remitirse a la paciente que desea una preservación de la fertilidad, a una Unidad preparada para realizarla. En la página web de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) (117) se pueden localizar los centros nacionales que tienen la operativa necesaria para esta circunstancia.

La técnica preferente será la criopreservación ovocitaria mediante vitrificación de los ovocitos obtenidos. Para ello deberá someterse a la paciente a una estimulación ovárica en un corto espacio de tiempo y a la posterior punción ecográfica de los folículos. Se suele utilizar el Letrozol en ésta fase de estimulación, debido a que impide la elevación excesiva de los estrógenos y tiene una vida media muy corta. Ocasionalmente y en caso de tener gametos masculinos, se podrá completar el proceso formando embriones y congelarlos posteriormente.

La criopreservación de tejido ovárico está muy limitada hoy en día en los casos de cáncer de mama. A pesar de ser una técnica más rápida que no requiere estimulación, la implantación posterior es muy controvertida debido al riesgo hipotético de contaminación con células cancerosas. Recientes trabajos han demostrado que la GnRH administrada durante el tratamiento quimioterápico, reduce la toxicidad de dichos medicamentos sobre la función ovárica (118). Es por lo tanto una vía indirecta de preservación de fertilidad.

Embarazo tras un cáncer de mama

Las mejoras en la detección y tratamiento del cáncer de mama permiten una mejora en la supervivencia global de las pacientes. Así mismo, el retraso en el inicio de la maternidad en el mundo occidental hace que muchas mujeres afectas por el cáncer no han podido completar su deseo gestacional. Por éste motivo actualmente hay un incremento de casos de supervivientes que desean una gestación.

Pronóstico del cáncer de mama y gestación

El embarazo posterior al cáncer de mama no empeora la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global. en estudios retrospectivos. En las más recientes revisiones se demuestra incluso una mejora en la supervivencia global de las pacientes. Este hallazgo es independiente de los factores pronósticos del tumor.

Gestación tras cáncer de mama

No está claro cuándo puede permitirse la gestación. El primer objetivo es que se haya realizado el tratamiento completo. El tratamiento de una paciente con receptores hormonales positivos requiere el tamoxifeno al menos hasta 5 años después del inicio de la enfermedad; sin embargo

tras los dos primeros años ya se detecta una evidente mejora. Por otra parte las recidivas en los casos de receptores negativos se suelen producir (95%) dentro de los primeros 5 años, mientras que en los receptores positivos éstas son más tardías y tan solo el 50% lo hará en éste periodo.

A pesar de los datos expuestos, los periodos actualmente recomendados son los siguientes:

- 6 meses tras la finalización de la quimioterapia
- 3 a 6 meses tras la finalización del tamoxifeno
- 3 años tras el diagnóstico del cáncer de mama o dos años tras finalizar el tratamiento quimioterápico (o radioterapia si no hay quimioterapia)
- En Estadio III se recomienda esperar 5 años

Control obstétrico y oncológico del cáncer de mama asociado a gestación

La paciente que ha tenido un cáncer de mama y desea una gestación deberá conocer que no hay una evidencia científica acerca de la inocuidad del embarazo y que los argumentos son observacionales, deberá realizar un control de su enfermedad previamente a la gestación y deberá ser controlada durante el embarazo por un equipo multidisciplinario que controle el progreso del embarazo y la ausencia de enfermedad.

Cáncer de mama y embarazo

Particularidades del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo.

Diagnóstico

- Realizar una ecografía como primera exploración complementaria en todas las lesiones palpables de nueva aparición durante el embarazo.

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

- Realizar biopsia con aguja gruesa de todas las lesiones sólidas de nueva aparición.

(Evidencia baja / Recomendación fuerte: 1C)

- No es válido durante el embarazo:

- El control evolutivo. Las lesiones benignas también crecen durante el embarazo. La ecografía tiene falsos negativos durante el embarazo. El control a los dos meses solo retrasa el diagnóstico.

(Evidencia baja / Recomendación fuerte: 1C)

- La citología. La gestación provoca cambios citológicos que pueden dar falsos positivos

(Evidencia baja / Recomendación fuerte: 1C)

- Se debe realizar mamografía en todos los casos de sospecha o confirmación de cáncer o carcinoma ductal *in situ*.

(Evidencia baja / Recomendación fuerte: 1C)

Interrupción de la gestación

- La interrupción voluntaria del embarazo ha de ser una decisión personal de la embarazada, no una recomendación terapéutica. La interrupción de la gestación no altera el pronóstico del cáncer

(Evidencia baja / Recomendación fuerte: 1C)

- En la medida de lo posible se prolongará la gestación hasta las 36-37 semanas (119)

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

Manejo y control

Manejo en centros que incluyan todos los especialistas necesarios (Unidad de mama, alto riesgo obstétrico, oncología y neonatología) (120)

(Evidencia baja / Recomendación fuerte: 1C)

- Centralización de los casos a equipos con experiencia para mejorar resultados.

- Control obstétrico con control de Doppler antes de cada ciclo de quimioterapia y una semana después.

Cirugía

Se seguirán las mismas pautas que en no gestantes con algunas particularidades (119)

(Evidencia baja / Recomendación fuerte: 1C)

- Contraindicados los colorantes vitales para identificación del ganglio centinela.

- Inclinar 10° a la izquierda la mesa de quirófano en gestantes durante el 2° 3° trimestre de gestación.

- Monitorización fetal durante la cirugía en fetos de más de 24 semanas de gestación.

Quimioterapia

Se podrá realizar en adyuvancia o en neoadyuvancia siguiendo pautas similares a las pacientes no gestantes. Tanto en casos de localmente avanzados como para permitir tratamiento conservador cuando inicialmente no sea posible.

(Evidencia baja / Recomendación fuerte: 1C)

- Pautas basadas en doxorubicina a las que se pueden añadir taxanos (121-122)

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

- Contraindicados.

- Trastuzumab y otras terapéuticas anti HER (123)

- Tamoxifeno e inhibidores de la aromataasa (124)

Radioterapia

No es una contraindicación absoluta, podría usarse en casos muy seleccionados, siempre que el beneficio pueda superar los riesgos, o si existe un riesgo vital para la paciente. Requiere un manejo en centros que incluyan todos los especialistas necesarios y en estrecha colaboración entre los Servicio de Oncología Radioterápica, Radiofísica Hospitalaria y Protección Radiológica y Ginecología y Obstetricia.

CÁNCER DE MAMA HEREDO FAMILIAR

Un 15-20% de los cánceres de mama corresponden a agregaciones familiares genéticamente inespecíficas, y sólo el 10% de los casos son hereditarios (125). Dentro de éste último grupo, existen varios genes responsables de la aparición de la enfermedad.

Las mutaciones en los genes de alta predisposición al cáncer de mama, BRCA1 y BRCA2, son la principal causa del cáncer de mama y ovario hereditarios. Existen otros genes menos prevalentes -TP53, STK11 y PTEN- siendo causa del 5-10% de todas las neoplasias de mama heredadas (126)

Los más comunes síndromes de cáncer hereditario relacionados con la ginecología incluyen el síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario, síndrome de Lynch, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden, y síndrome Peutz-Jeghers. (Tabla 29)

El riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida en una mujer portadora de mutación en el gen BRCA1 es del 65% (IC 95%, 44-78%), y del 45% (IC 95%, 31-56%) para de BRCA2. El riesgo de cáncer de ovario asociado a una mutación de BRCA1 es del 39% (IC 95%, 18-54%) y del 11% (IC 95%, 2,4-19%) para BRCA2 (127)

Los criterios clínicos para recomendar el estudio genético están basados en la historia personal y familiar para estimar una posibilidad de detección de al menos un 10%. Las recomendaciones para derivar a una consulta de consejo genético

en cáncer familiar y considerar el estudio genético de BRCA1 y BRCA2 incluyen:

- Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar, si al menos uno fue diagnosticado antes de los 50 años.
- Cáncer de mama antes de los 35 años.
- Cáncer de mama y ovario en la misma mujer.
- Cáncer de mama en el varón.
- Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado <50 años).
- Cáncer de mama triple negativo, particularmente diagnosticados antes de los 60 años (128) ó ≤ 50 años según SEOM.
- Cáncer de ovario epitelial invasivo no mucinoso. (Tabla 30)

El desarrollo de nuevas tecnologías, como las técnicas de secuenciación masiva (Next Generation Sequencing) facilita el estudio simultáneo de diferentes genes asociados a la predisposición hereditaria al cáncer. Es importante que la interpretación y realización de estos test se realice, una vez más, en el contexto de una unidad especializada de consejo genético. Posiblemente el buen uso y menor coste de las nuevas plataformas de Next Generation Sequencing pueda redundar en una mayor conciencia y generalización de este primer paso en la escala de prevención del cáncer o al menos en su detección precoz, temprana y de mejores resultados asistenciales y de impacto social.

Tabla 29. Síndromes hereditarios asociados al cáncer de mama

SÍNDROME	Mama	Ovario	Endometrio	Colon	Otros
Cáncer de mama y ovario hereditario	X	X			
Síndrome de Lynch		X	X	X	Gástrico, ureteral, pancreático, biliar, glioblastoma
Síndrome de Li- Fraumeni	X				Sarcoma, hueso, cerebro, adenocortical
Síndrome de Cowden	X		X	X	Tiroides, hamartomas benignos
Síndrome de Peutz-Jeghers	X	X		X (Hamartomas)	Cervical, Pancreático, Gástrico

Tabla 30. Estrategias de prevención precoz y seguimiento en pacientes portadoras de mutación

ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN PRECOZ Y SEGUIMIENTO			
Opciones y recomendaciones para el seguimiento y prevención en portadoras de mutación en los genes BRCA1/2 y mujeres de alto riesgo para cáncer de mama hereditario			
Opción	Nivel de evidencia	Edad	Periodicidad
Seguimiento y cribado			
• Autoexploración mamaria	2A	18 años	Mensual
• Exploración clínica mama	2A	25 años	Semestral
• Mamografía con/sin ecografía	2A	25-75 años	Anual
• Resonancia mamaria ¹	2A	25-70 años	Anual
• Exploración pelviana	2C	30 años	Semestral
• Eco transvaginal y CA 125	2C	30 años	6-12 meses
• PSA + examen rectal	3B	40 años	Anual
Anexectomía profiláctica ²	1A	> 35 años y finalizado deseo reproductivo	
Mastectomía profiláctica ³	2B		
Tamoxifeno ⁴	2A		
Contraceptivos orales ⁵	2B		

1. En estudios prospectivos que han comparado diferentes modalidades de screening de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, la RMN mamaria ha demostrado tener mayor sensibilidad que la mamografía (77-94% vs 33-59%, respectivamente).

2. La anexectomía preventiva está asociada a una reducción del riesgo de cáncer de ovario, trompa o peritoneal del 80% y una reducción del 77% de la mortalidad de cualquier causa. (Evidencia alta / Recomendación fuerte: 1A) (129-130)

3. La mastectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama en un 90% (Domchek, 2010). Son necesarios estudios a largo plazo para confirmar un impacto en supervivencia.

La mastectomía contralateral se asocia a una mejora de la supervivencia en portadoras de mutación en BRCA1/2 con un cáncer de mama previo especialmente diagnosticada antes de los 40 años, grado 1/2, no triple negativo y que no hayan realizado quimioterapia.

4. Tamoxifeno reduce el riesgo de un segundo cáncer de mama en mujeres con un cáncer de mama previo.

(Evidencia alta / Recomendación débil: 2A)

Se ha demostrado una reducción del 62% del riesgo de cáncer de mama en mujeres sanas con mutación en BRCA2.

(Evidencia alta / Recomendación fuerte: 1A)

5. Los contraceptivos orales protegen del riesgo de cáncer de ovario pero deben ser recomendados con cautela en portadoras de mutación por los resultados controvertidos respecto al riesgo de cáncer de mama.

(Evidencia moderada / Recomendación débil: 2B)



Tabla 31. Grupos estadio Pronóstico TNM (10)

Quando T es...	Y N es...	Y M es...	Y G es...	Y HER2 es...	Y ER es...	Y PR es...	El Grupo Estadio Pronóstico es...
Tis	N0	M0	1-3	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0
T1	N0	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IA
T1	N0	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T1	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Cualquiera	IA
T0-1	N1mi	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IA
T0-1	N1mi	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Positivo	Cualquiera	IA
MultiGene Panel* - Oncotype DX Recurrence Score inferior a 11							
T1-2	N0	M0	1-3	Negativo	Positivo	Cualquiera	IA
T1	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1,2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T0-2	N2	M0	1-2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T1	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T1	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA

Quando T es...	Y N es...	Y M es...	Y G es...	Y HER2 es...	Y ER es...	Y PR es...	El Grupo Estadio Pronóstico es...
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1-2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1-2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIB
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIB
T2	N1	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IIB
T2	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA

Quando T es...	Y N es...	Y M es...	Y G es...	Y HER2 es...	Y ER es...	Y PR es...	El Grupo Estadío Pronóstico es...
T3	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	Mo	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
Cualquiera	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
T2	N1	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB
T2	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N0	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB
T3	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquiera	N3	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IIIB
Cualquiera	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquiera	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquiera	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
T2	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T3	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC

Cuando T es...	Y N es...	Y M es...	Y G es...	Y HER2 es...	Y ER es...	Y PR es...	El Grupo Estadio Pronóstico es...
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Negativo	Cualquiera	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	1	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	3	Negativo	Cualquiera	Cualquiera	IIIC
Cualquiera T	Cualquiera N	M1	1-3	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	IV

* Si OncotypeDx no se ha hecho, no está disponible, o si el score es 11 o mayor para pacientes con Cáncer de mama T1-2 N0 M0 Her2 negativo RE positivo, el grupo de estadio pronóstico es asignado según los criterios anatómicos y biomarcadores. OncotypeDx es la única plataforma génica incluida para clasificar el estadio pronóstico porque existen datos prospectivos nivel 1 que recomiendan su uso en pacientes con score < 11. En futuras actualizaciones se podrían incluir otras plataformas cuando existan datos de nivel 1 que soporten esta asignación.

Tabla 32. Plataformas génicas y grupos estadio pronóstico (10)

Plataforma génica	TNM y Biomarcadores	Nivel de evidencia
OncotypeDx	Pacientes con cáncer de mama RH +, Her 2 negativo, ganglios negativos con un OncotypeDx score < a 11, a pesar del Tamaño tumoral, el tumor se sitúa en la misma categoría diagnóstica que T1a-T1b N0 M0 y el estadio pronóstico según el AJCC es el mismo que Estadio I	1
Mammaprint	Pacientes con cáncer de mama RH +, Her 2 negativo, ganglios negativos con un score Mammaprint de bajo riesgo, a pesar del Tamaño tumoral, el tumor se sitúa en la misma categoría diagnóstica que T1a-T1b N0 M0	2
Endopredict	Pacientes con cáncer de mama RH +, Her 2 negativo, ganglios negativos con un score Endopredict de bajo riesgo, a pesar del Tamaño tumoral, el tumor se sitúa en la misma categoría diagnóstica que T1a-T1b N0 M0	2
PAM50	Pacientes con cáncer de mama RH +, Her 2 negativo, ganglios negativos con un Riesgo de recidiva bajo (ROR), a pesar del Tamaño tumoral, el tumor se sitúa en la misma categoría diagnóstica que T1a-T1b N0 M0	2
Brest cancer Index	Pacientes con cáncer de mama RH +, Her 2 negativo, ganglios negativos con un Breast Cancer Index de bajo riesgo, a pesar del Tamaño tumoral, el tumor se sitúa en la misma categoría diagnóstica que T1a-T1b N0 M0	2

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Las cifras del cáncer en España. © 2016. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
- D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
- Chaiwun B, Thorner P. Fine needle aspiration for evaluation of breast masses. *Curr Opin ObstetGynecol* 2007;19(1):48-55.106. Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging breast cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45(1):45-67.
- Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder S E, C A Wells C A, H D Zakhour H D .Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. I O Ellis, S Humphreys, M Michell, S E Pinder, C A Wells, H D Zakhour . *J Clin Pathol* 2004;57:897-902.
- Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Kleer C, O'Malley FP, Page DL, Smith BL, Tan LK, Weaver DL, Winer E; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Oct;133(10):1515-38. doi: 10.1043/1543-2165-133.10.1.
- Perou Ch., Sorlie T, Elsen M, Van the Rijn M, Jeffrey S, Rees C, et als. Molecular portraits of human breast tumors. *Letters to nature. Nature* 2000; vol 406; 17 august 2000.
- Goldhirsh A. Personalized adjuvant therapies: Lessons from the past. *The Breast* 2013;22, Supplement 2, Pages S3-S7 .
- Gnant M, Thomssen C Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 2015;10:124-130. DOI: 10.1159/000430488.
- Sobin LH, Gospodarowicz and Witteking Ch. TNM Classification of Malignant Tumours. UICC International Union Against Cancer 2009 Wiley-BlackWell Edited 7th Edition. 2010.
- Hortgbaggy G, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Ruco HS; Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Giuliano A. Breast in AJCC Cancer Staging Manual. Pag 590, 621-624. Eighth edition. Springer 2017. ISBN 978-3-319-40617-6.
- Houssami N, Turner R, Morrow M, et al. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg* 2013;257(2):249-255.
- Plana N, Carreira C, Muriel A, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012;22(1):26-38.
- Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 46 (2010)12 6 -1316.
- Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG et al. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:1-14.
- Sardanelli F, Boetes C, Borish B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46:1296-1316.
- Gavilá J, Lopez-Tarruella S, Saura C, et al. SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:946-55.
- García-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol.* 2015;17:939-45.
- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v8-30.
- Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;25:1871-88.
- <http://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/surveillance-reviewdecision-matrix-november-2015-217865891>
- Sun Z, Yi YL, Liu Y, et al. Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36:672-6.
- Evidence-based indications for the use of PET/CT in the United Kingdom 2016. www.rcr.ac.uk.
- Groheux D, Espie M, Giacchetti S, et al. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology.* 2013;266:388-405.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Breast cancer version 1.2016. www.NCCN.org.
- Newman LA. Surgical issues and preoperative systemic therapy. *Cancer Treat Res.*2008; 141:79-98.
- Esposito A, Criscitello C, Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with Classification, Prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancer* 2015, 9:518. DOI 10.3332/ecancer.2015.518.
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2672-85
- Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine years results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30:96102.
- Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24:2019-27.
- Lips E, Michaut M, Hoogstraat M, Mulder L, Besselink N, Koudijs M et al. Next generation sequencing of triple negative breast cancer to find predictors for chemotherapy response. *Breast Cancer Research* 2015; 17:134 DOI 10.1186/s13058-015-0642-8.
- Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Kaulschem F, Pruneri G, Wienert S, Van den Eyden G, Baehner FL, Penault-Llorca F, Perez A, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals on Oncology* 2015; 26:259-271. DOI 10.1093/annonc/mdu450.
- Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and Her-2 in breast cancer-a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol.* 2005; 23; 2477-2492.
- Lee SJ, Schove LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, and Kutluk Oktay. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients *J Clin Oncol* 24:2917-2931; 2006.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347: 1233-1241.
- 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 Eng J Med* 2001; 347: 1227-1232.
- Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, et al. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003; 237:26-34.
- Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris T et al. A randomized, controlled trial of cavity shave margins in breast cancer. *N Eng J Med* 2015; 373: 503-510.
- Angarita FA, Nadler A, Zerhouni S, et al. Perioperative measures to optimize margin clearance in breast conserving surgery. *Surgical Oncology* 2014;23(2):81-91.
- Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, 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: 3219-3232.
- Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, Klimberg S, Chavez-MacGregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson PL, Morrow M. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014 May 10;32(14):1507-15. doi: 10.1200/JCO.2013.53.3935. Epub 2014 Feb 10.

41. **Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, Horton J, Hwang S, Johnson PL, Marinovich ML, Schnitt SJ, Wapnir I, Moran MS.** Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma *In Situ*. *Ann Surg Oncol*. 2016 Nov;23(12):3801-3810. Epub 2016 Aug 15.
42. **Kronovitz SJ, Robb GL.** Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literatura. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 395-408.
43. **Chang EI, Liu TS, Festekjian JH et al.** Effects of radiation therapy for breast cancer based on type of free flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131: 1e-8e.
44. **Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al.** Sentinel lymph node resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927-933.
45. **Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C.** Axillary node interventions in breast cancer. A systematic review. *JAMA* 2013; 310:1385-94.
46. **Karakatsanis A, Christiansen PM, Fisher L, et al.** The Nordic SentiMag trial: a comparison of superparamagnetic iron oxid (SPIO) nanoparticles versus Tc99 and patent blue in the detection of sentinel node in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157: 281-294.
47. **Teshome M, Wei C, Hunt KK, et al.** Use of a magnetic tracer for sentinel lymph node detection in early-stage breast cancer patients: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1508-1514.
48. **Lyman GH, Temin S, Edge SB et al.** Sentinel lymph node biopsy for patients with early -stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1365-1383.
49. **Mosbah T, Raimodn E, Pelissier A, et al.** Relevance of the sentinel lymph node biopsy in breast multifocal and multicentric cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2015; 43: 375-382.
50. **Heuts EM, van der Ent FW, Kengen RA et al.** Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 278-281.
51. **Clebioglu F, Frisell J, Danielsson R, et al.** Sentinel node biopsy in non-palpable breast cancer and in patients with previous diagnostic excision. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 276-280.
52. **Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM.** Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a suystematic review and meta-analysis of the literatura. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 13-20.
53. **Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al.** Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1455-1461.
54. **Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al.** Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609-618.
55. **Classe JM, Bordes V, Campion L, et al.** Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a french prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27:726-32.
56. **Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al.** Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558-66.
57. **Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al.** Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1348-1351.
58. **Rovera F, Chiappa C, Coglitore A, et al.** Management of breast cancer during pregnancy. *Int J Surg* 2013; 11 Suppl 1: S64-S68.
59. **Giuliano AE, Ballman K, McCall, et al.** Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. Long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2016;264:413-20.
60. **Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth,PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M.** Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75.
61. **Galimberti, Cole BF, Zurrída S, et al.** Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305
62. **Solá M, Alberro JA, Fraile M, et al.** Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013;20:120-7.
63. **Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, et al.** Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2014;27:43-53.
64. **Jackisch C, Harbeck N, Huober J, et al.** 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: evidence, controversies, consensus - Primary therapy of early breast cancer: opinions expressed by german experts. *Breast Care* 2015;10:211-9.
65. **Rubio IT, Espinosa-Bravo, Rodrigo, Amparo Viguri Diaz M, Hardisson D, Sagasta A, Dueñas B, Peg V.** Nomogram including the total tumoral load in the sentinel nodes assessed by one-step nucleic acid amplification as a new factor for predicting nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Sep;147(2):371-80. doi: 10.1007/s10549-014-3108-2. Epub 2014 Aug 28.
66. **Piñero-Madrona A, Ruiz-Merino G, Bernet L, et al.** Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes. *Breast* 2014; 23: 859-8.
67. **Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al.** Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-10.
68. **Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M 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):907-922.
69. **Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al.** Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011 103 Issue 22 1656-64.
70. **Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al.** Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists: clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013
71. **Rakha EA, Pinder S, Bartlett JM et al.** Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 2015; 68:93-99
72. **Alvarenga CA, Paravidino PL, Alvarenga M et al.** Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histological types: implications for the use of one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2011; 64 (6):493-7.
73. **Cortazar P, Zahng L, Untch M, et al.** Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 12 164-172.
74. **Parekh T, Dodwell D, Sharma N, Shaaban AM.** Radiological and pathological predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a brief literature review. *Pathobiology* 2015; 82:124-132. DOI 10.1159/000433582.
75. **Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, et al.** Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed Tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Clinical Breast Cancer* 2013; 13:271-9.
76. **Liu Q, Wang C, Li P, et al.** The Role of (18) F-FDG PET/CT and MRI in Assessing Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:3746232. doi: 10.1155/2016/3746232.
77. **Schipper J, Moosdorff M, Beets-Tan RGH, et al.** Non-invasive nodal restaging in clinically node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review. *Eur J Radiol* 2015, 84:41-7.
78. **Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al.** Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015;261:378-82.

79. Caudle A S, Yang W T, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1072-1078.
80. Buzdar A U, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-Fluorouracil, epirubicin and Cyclophosphamide chemotherapy and concurrent Trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13(1), 228-233.
81. Pernas S, Gil-Gil M, Ochoa M, Gumà A, Climent F, Petit A, Pla MJ, García Tejedor A, López Ojeda A, Falo C, Fernández Ortega A, Mesía C, Pérez-Martin FJ, Urruticoechea A, Germà JR. Efficacy and safety of concurrent trastuzumab plus weekly paclitaxel-FEC as a primary therapy for HER2-positive breast cancer in everyday clinical practice. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134:11611168 DOI 10.1007/s10549-012-2149-7.
82. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig Les, et al. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. *BMC Cancer*; 2015;15(1):1-12.
83. Dialani V, Chadashvili T, Slanetz PJ. Role of Imaging in Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1416-24.
84. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
85. Kaufmann M, Hortobagyi G, Goldhirsch A et al. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update *J Clin Oncol* 2006; 24:1940-1949.
86. Ellis MJ. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on post neoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Oct 1;100(19):1380-8.
87. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609-618.
88. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy following neoadjuvant chemotherapy in biopsy proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33:258-64.
89. Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg* 2014;260:608-14.
90. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4414-4422.
91. Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD005212. doi: 10.1002/14651858. CD005212.pub3. Review. PubMed PMID: 23633328.
92. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18;7:CD007077. doi: 10.1002/14651858. CD007077.pub3. Review. PubMed PMID: 27425375.
93. Hickey BE, James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Francis DP, See AM. Fraction size in radiation therapy for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 18;7:CD003860. doi: 10.1002/14651858. CD003860.pub4. Review. PubMed PMID: 27425588.
94. Azim HA Jr, Davidson NE, Ruddy KJ. Challenges in Treating Premenopausal Women with Endocrine-Sensitive Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:23-32. doi: 10.14694/EDBK_159069.
95. Earl H, Gray R, Kerr D, Lee M. The optimal duration of adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer remains uncertain: randomize intoTtom. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9(3):141-3.
96. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kiełanowski J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrúti G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):805-16.
97. Regan MM, Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Pinotti G, Price KN, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 1;34(19):2221-31. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3171. Epub 2016 Apr 4.
98. Kuromoji S, Inoue K, Takei H, Matsumoto H, Kurosumi M et al. ER, PgR, Ki 67, p27 an histological grade as predictors of pathological complete response in patients with Her 2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy using taxanes followed by fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide concomitant with trastuzumab. *BMC Cancer* (2015) 15: 622 DOI 10.1186/s12885-015-1641-y.
99. Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, et al: Her 2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109:209-229.
100. Piccart-Gebhart M, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
101. Van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, Poortmans P, Strobbe LJ, Siesling S. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1158-70. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30067-5. Epub 2016 Jun 22. PubMed PMID: 27344114.
102. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis CC, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan DA, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Hart G, Collette S, Collette L, Bartelink H; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Prognostic Factors For Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Sep 8. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3031. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27607734.
103. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. 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 Jan;16(1):47-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. Epub 2014 Dec 9. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):e6. PubMed PMID: 25500422.
104. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor, C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang, Wang Z, Darby S. 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 Jun 21;383(9935):2127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Epub 2014 Mar 19. Erratum in: *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1848. PubMed PMID: 24656685; PubMed Central PMCID: PMC5015598.
105. Kent C, Horton J, Blitzblau R, Koontz BF. Whose Disease Will Recur After Mastectomy for Early Stage, Node-Negative Breast Cancer? A Systematic Review. *Clin Breast Cancer*. 2015 Dec;15(6):403-12. doi: 10.1016/j.clbc.2015.06.008. Epub 2015 Jun 19. Review. PubMed PMID: 26198331.
106. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, Hudis CA, Hwang ES, Kirshner JJ, Morrow M, Salerno KE, Sledge GW Jr, Solin LJ, Spears PA, Whelan, TJ, Somerfield MR, Edge SB. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, Ame-

- rican Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Pract Radiat Oncol*. 2016 Sep 15. pii: S1879-8500(16)30159-X. doi: 10.1016/j.pror.2016.08.009. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27659727.
107. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, Collette L, Fourquet A, Maingon P, Valli M, De Winter K, Marnitz S, Barillot I, Scandolaro L, Vonk E, Rodenhuis C, Marsiglia H, Weidner N, van Tienhoven G, Glanzmann C, Kuten A, Arriagada R, Bartelink H, Van den Bogaert W; EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):317-27. doi: 10.1056/NEJMoa1415369. PubMed PMID: 26200978.
108. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCreedy DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):307-16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340. PubMed PMID: 26200977; PubMed Central PMCID: PMC4556358.
109. Haffty BG, Whelan T, Poortmans PM. Radiation of the Internal Mammary Nodes: Is There a Benefit? *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):297-9. doi: 10.1200/JCO.2015.64.7552. Epub 2015 Nov 30. PubMed PMID: 26628473.
110. Kim KS, Shin KH, Choi N, Lee SW. Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-conserving surgery. *Radiat Oncol J*. 2016 Jun;34(2):81-7. doi: 10.3857/roj.2016.01697. Epub 2016 Jun 17. Review. PubMed PMID: 27306774; PubMed Central PMCID: PMC4938347.
111. Budach W, Bölke E, Matuschek C. Hypofractionated Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer. A Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Breast Care (Basel)*. 2015 Aug;10(4):240-5. doi: 10.1159/000439007. Epub 2015 Aug 19. Review. PubMed PMID: 26600759; PubMed Central PMCID: PMC4608603.
112. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513-20. doi: 10.1056/NEJMoa0906260. PubMed PMID: 20147717.
113. Kaklamani V, Gradishar WJ. Axillary node metastases with occult primary breast cancer. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA 2014.
114. Slanetz PJ. MRI of the breast and emerging technologies. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA 2014.
115. Esserman LJ, Joe BN. Diagnostic evaluation of women with suspected breast cancer. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA 2014.
116. Sardanelli F, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010 May;46(8):1296-316. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.015. Epub 2010 Mar 19.
117. <http://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=grupos&subSeccion=preservacion>.
118. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, Francis PA, Goldstein LJ, Gomez HL, Vallejos CS, Partridge AH, Dakhil SR, Garcia AA, Gralow J, Lombard JM, Forbes JF, Martino S, Barlow WE, Fabian CJ, Minasian L, Meyskens FL Jr, Gelber RD, Hortobagyi GN, Albain KS; POEMS/S0230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):923-32. doi: 10.1056/NEJMoa1413204.
119. Loibl S, Han S, von Minckwitz G, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, ... Amant F. Treatment of breast cancer during pregnancy: An observational study. *The Lancet Oncology*, 2012;13(9), 887-896. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70261-9](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70261-9).
120. Córdoba, O., Llurba, E., Saura, C., Rubio, I., Ferrer, Q., Cortés, J., & Xercavins, J. (2013). Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. *The Breast*, 22(4), 515-519. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.10.005>.
121. Berry, D., Theriault, R. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *Journal of Clinical Oncology*, 1999; 17(3), 855-61. Retrieved from <http://jco.ascopubs.org/content/17/3/855.short>.
122. Cardonick, E., Bhat, A., Gilmandyar, D., Somer, R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: Case series and review of the literature. *Annals of Oncology*, 2012 23(12), 3016-3023. <http://doi.org/10.1093/annonc/mds170>.
123. Zagouri, F., Sergentanis, T. N., Chrysikos, D., Papadimitriou, C. A., Dimopoulos, M. A., & Bartsch, R. (2013). Trastuzumab administration during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 137(2), 349-357. <http://doi.org/10.1007/s10549-012-2368-y>
124. Tewari, K., Bonebrake, R. G., Asrat, T., & Shanberg, A. M. (1997). Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero [1]. *Lancet*, 350(9072), 183. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)24029-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)24029-8).
125. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
126. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295:1379-88.
127. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003; 72:1117-30.
128. Hartman AR, Kaldete RR, Sailer LM, et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast. *Cancer*. 2012;118:2787-2795.
129. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304:967-75.
130. Finch Ap, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547-53.
131. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2010;14:1-103.
132. Evangelista L, Cervino AR, Ghiotto C, et al. Tumor marker-guided PET in breast cancer patients—a recipe for a perfect wedding: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2012;37:467-74.
133. Headon H, Wazir U, Kasem A et al. Surgical treatment of the primary tumour improves the overall survival in patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2016; 4: 863-867.
134. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2828-2843).
135. Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, Lesperance M. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Sep 1;84(1):39-45.
136. Guidelines RCR. Evidence-based indications for the use of PET/CT in the United Kingdom 2016. www.rcr.ac.uk.
137. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer*. 2014;50:2519-31.