

CÁNCER DE MAMA

Autor

Dr. Jorge L. Soriano García

Colaboradores

Dr. Jorge L. Loys, Dra. María V. López, Dra. Miriam Rodríguez, Dra. Concepción del Castillo Carrillo, Dr. Joaquín González González, Dra. Mayté Lima Pérez, Dr. Roberto Rodríguez López, Lic. Laura de León Serra, Lic. Noris Iglesias, Lic. Marta González Dueñas, Lic. Magdalena Lorenzo Rodríguez, Lic. Luis A. Fuente Crespo, Téc Ana Artilles Morales, Lic. Elizabeth Ugando García

Participan

Oncología, Cirugía General, Anatomía Patológica, Imagenología, Psicología, Cirugía Reconstructiva

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tercero en incidencia (789 000 nuevos casos por año), donde los más altos índices se reportan en Norteamérica y en Europa del Norte y los más bajos, en los países del Lejano Oriente. En Cuba, constituye la primera causa de incidencia de cáncer en la mujer, notificándose cada año como promedio 1750 casos nuevos. Desde 1987, funciona en nuestro país un programa para el diagnóstico precoz del cáncer de mama, cuya implantación ha influido en el corrimiento de la distribución por estadios hacia los más tempranos.

La historia natural del cáncer de mama se caracteriza por la larga duración y heterogeneidad entre los pacientes. Los esquemas terapéuticos actuales permiten la sobrevida de 100 % de las pacientes a 5 años, cuando se diagnostican en estadio 0. Menos de 10 % de las pacientes se presentan con cáncer de mama diseminado al momento del diagnóstico. Sin embargo, alrededor de 50 % de las mujeres con estadios I, II, III de cáncer de mama presentan diseminación a distancia en algún momento de su vida. Alrededor de 85 % de éstas lo desarrollarán dentro de los 5 primeros años, aunque el riesgo de recaída existe aún después de 10 a 30 años. De hecho, en ciertos grupos de pacientes con tumores resecables, pero con alto riesgo de recaída, la terapéutica actual no ha logrado modificar de forma sustancial, la supervivencia.

El cáncer de mama metastásico ya sea al momento del diagnóstico o como resultado de la evolución de la enfermedad en estadios I, II, III es considerada como una enfermedad crónica e incurable y consiste en la presencia de metástasis del cáncer en sitios y/o órganos considerados fuera de los límites del área mamaria . Las 3/4 partes de los casos tienen recaídas en un solo sitio anatómico, siendo los más frecuentes en orden decreciente: hueso, pulmón, partes blandas e hígado. Si bien el cáncer de mama muestra una alta incidencia, la mortalidad representa solo 17 % de las muertes por cáncer en países desarrollados.

El tratamiento oncoespecífico para el cáncer de la mama en etapa IV o la enfermedad metastásica evolutiva tiene por objeto mejorar la calidad de vida y prolongarla, aunque la supervivencia mediana observada ha sido de 18 a 24 meses, siendo a los cinco años de aproximadamente 13 %.

Este tratamiento sistémico comprende entre otros, hormonoterapia, quimioterapia o ambas. La hormonoterapia se toma en cuenta en los casos de comprobarse estado de los receptores estrogénicos positivos o se desconozcan los mismos y, si tiene enfermedad de los tejidos óseos o blandos por asociarse con la preservación de la densidad mineral ósea. Un estudio recientemente publicado, mostró las ventajas del tamoxifeno en estos casos.

Las pacientes cuyos tumores han progresado deberán recibir simultáneamente la hormonoterapia y la quimioterapia citotóxica, incluidas las que tienen receptores hormonales negativos y las que presenten metástasis viscerales. Dentro de los agentes que han mostrado actividad en el cáncer metastásico de la mama se encuentran las antraciclinas (doxorubicina), los agentes alquilantes (ciclofosfamida), antimetabolitos (5-fluoruracilo y methotrexate), empleados en regímenes combinados como el CAF, AC y CMF.

El esquema CMF ha sido usado por más de 30 años. Regímenes a base de antraciclinas comparados con el CMF favorecen a los primeros en cuanto a la supervivencia sin enfermedad a los 5 años, 86 % contra 84 % como la supervivencia global 92 % contra 91 %, $p < 0.03$. No obstante en mujeres con alto riesgo de cardiotoxicidad, es la mejor alternativa a los regímenes que contienen antraciclinas por ser una de las limitantes tóxicas de este agente.

A pesar de la efectividad mostrada con estos esquemas el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia decrecen dramáticamente en estas etapas avanzadas del cáncer de mama, lo que nos conduce a la búsqueda de nuevas formas terapéuticas, incluyendo las terapias biológicas. En la actualidad han aparecido fármacos que han demostrado tener una mejor respuesta objetiva antitumoral y un tiempo mayor a la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama metastásico (docetaxel y paclitaxel) y que a la vez disminuyen la tasa de recidiva tumoral.

OBJETIVOS

Principal

- Incrementar las tasas de supervivencia y control del cáncer de mama en nuestra institución.

Secundarios

- Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente y los proveedores de salud.
- Lograr reducir las complicaciones de los tratamientos oncoespecíficos a través de medidas de intervención.

- Promover trabajos de investigación que profundicen en la caracterización de esta enfermedad en Cuba, así como en la evaluación de nuevos fármacos que incrementen tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.
- Perfeccionar la base de datos del grupo.

DESARROLLO

Procedimientos y herramientas de trabajo

Universo

Pacientes con cáncer de mama que se diagnostiquen y traten en nuestro centro.

Procedencia de los pacientes

Pacientes con cáncer de mama que acuden a la consulta externa del HHA y luego son remitidas a la consulta central de atención de este tipo de enfermedad.

Criterios de admisibilidad

Todo paciente con diagnóstico de cáncer de mama que se atiende en el HHA.

Criterios diagnósticos

Anamnesis

APF cáncer de mama (Ver **Cuadro 1** para clasificar a los pacientes según el riesgo de cáncer de mama hereditario/familiar). APP cáncer de mama previo, hiperplasia atípica (ductal-lobular). Síntomas actuales (nódulo de mama, dolor, descarga por el pezón) y su tiempo de aparición. Historia ginecológica de la paciente (edad de la menarquia, menopausia, paridad y edad primer parto, uso anticonceptivos orales).

Cuadro 1: Criterios clínicos de cáncer de mama hereditario/familiar

Alto riesgo

- Un caso de cáncer ≤ 40 años.
- Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en el mismo individuo.
- Dos o más casos cáncer de mama, uno de los cuales es < 50 años o bilateral.
- Un caso de cáncer de mama menor o igual a 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiar de primer o segundo grado.
- Tres casos de cáncer de mama y ovario (al menos un caso de ovario) en familiares de primer o segundo grado.
- Dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer y segundo grado.
- Cáncer de mama en el varón y familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario.

Moderado riesgo

- 2 familiares 1er grado si ambos se han diagnosticado entre los 51 y 60 años
- Un familiar de primer y segundo grado (madre o hermana y tía materna o abuela materna), si la suma de sus edades es menor o igual a 118 años.

Examen físico de la mama afectada (ver Cuadro 2 y 3)

- Inspección (paciente sentada y en decúbito supino)
 - ⊞ Características del tumor
 - Tamaño (en mm)
 - Consistencia
 - Contornos
 - Sensibilidad
 - Superficie
 - Localización
 - ✧ Cuadrante SE, IE, S-I, C-II
 - ✧ Pezón
 - ✧ Región retroareolar
 - ✧ Región central
 - ✧ Hemisferio superior o inferior
 - ✧ Unión de cuadrantes externos o internos
- Palpación
 - Movilidad
 - Fijación a la pared torácica
 - Alteraciones de la piel de la mama, areola o pezón
 - Descarga por el pezón
 - ✧ Si es unilateral o bilateral, espontánea o provocada
 - ✧ Características: serosa, serohemática, hemática
- Presencia de ganglios axilares o en fosa supraclavicular (FSC) y características de los mismos (tamaño, número, consistencia, movilidad: precisar si están fijos entre sí o a la pared).
- Examen general (estado general y presencia de metástasis en cuero cabelludo, cuello o abdomen)
- Examen de la mama contra lateral
- Examen de regiones ganglionares regionales

(Ver **Cuadro 2** referente a la anatomía de la mama)

Cuadro 2: Anatomía (incluye ICD)

| Subregiones | |
|--------------------------------------|-------|
| Pezón | C50.0 |
| Porción central de la mama (C) | 50.1) |
| Cuadrante superior interno (CSI) (C) | 50.2) |

| | | |
|--|------------------------------------|--|
| Cuadrante inferior interno (CII) (C) | | 50.3) |
| Cuadrante superior externo (CSE) (C) | | 50.4) |
| Cuadrante inferior externo (CIE) (C) | | 50.5) |
| Axila (C) | | 50.6) |
| Regiones ganglionares | | |
| Axilares (ipsilaterales) e interpectores (de Rotter) | Nivel I (axila baja) | • Ganglios laterales al borde lateral del pectoral menor |
| | Nivel II (axila media) | • Ganglios situados entre el borde lateral y medial del pectoral menor, y los interpectores o de Rotter |
| | Nivel III (axila apical) | • Ganglios mediales al borde medial del pectoral menor, incluye los designados sub e infraclaviculares o apicales* |
| Mamaria interna (ipsilateral) | | • Ganglios localizados en los espacios intercostales a lo largo del borde del esternón, en la fascia endotorácica. |
| Ganglios supradaviculares | | • Homolaterales |

(*) Los ganglios intramamarios se codifican como axilares

Cuadro 3: Examen clínico de la mama

| Generalidades |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • El examen adecuado de las mamas es un proceder metódico que requiere colocar al paciente en varias posiciones y examinar las mamas en su totalidad, dedicarle el tiempo necesario. Si hay alguna patología sospechosa se requieren otras maniobras adicionales • Tener en cuenta el momento del ciclo menstrual en que se examina la paciente. En muchas mujeres la mama se ingurgita en el premenstruo siendo mejor posponer el examen hasta después de su menstruación. • Es importante dejar constancia del examen en un gráfico con todos los signos señalados y el tamaño del tumor, para poder estudiarlo según la clasificación internacional TNM. |
| Examen físico |
| <ul style="list-style-type: none"> • Fosa supraclavicular y porción inferior de región cervical • Posición: sentada en la mesa de reconocimiento frente al especialista. • Palpación: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Búsqueda cuidadosa de metástasis: si son palpables suelen ser pequeñas. Considerarlas como metástasis a distancia, clasificando la enfermedad en estadio avanzado. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Axila |

- Posición: Los músculos pectorales deben estar relajados. El brazo de la paciente descansando en el brazo u hombro del especialista

- **Palpación:**

- ⊕ Mientras mas gentilmente se examine la axila mayor serán las posibilidades de encontrar adenopatías. La palpación se hace difícil en mujeres obesas.

Si se palpan, señalar:

- ⊕ Número, consistencia, movilidad y fijación a estructuras profunda de la axila o de la piel que las recubre
- ⊕ Precisar si están libres o fijas entre si
- ⊕ Estimar y señalar el diámetro de la adenopatía mayor

- Examinar la otra axila también. Recordar que no siempre las adenopatías son metastásicas ya que pueden ser hiperplásicas.

- **Mamas**

- Posición 1: brazos desansando a los lados del cuerpo
- Posición 2: brazos levantados por encima de la cabeza

- **Inspección:**

- ⊕ Signos tempranos de retracción y cambios en el contorno de los senos (si está presente señala a menudo el sitio del tumor).
- ⊕ Buscar dilataciones de venas subcutáneas en la piel de la mama: un incremento de la vascularización habla de crecimiento de tumores, tanto benignos como malignos (cistosarcoma, carcinomas)
- ⊕ Enrojecimiento de la piel: presente en procesos inflamatorios agudos y crónicos, con aumento temperatura local. No es patognomónico de lesión maligna. En otras los tumores malignos son los responsables (carcinoma inflamatorio de la mama)
- ⊕ Edema de la piel: por bloqueo de los linfáticos subdérmicos en los que se acumula la linfa hasta aumentar su grosor, profundizándose los orificios de las glándulas cutáneas (*piel de naranja*). Puede observarse tanto en las infecciones como el cáncer avanzado.
- ⊕ Alteraciones de los pezones: observarlos en posición sentada. La desviación de la dirección en que estos señalan, el aplastamiento, retracción e inversión de los mismos, puede ayudar a diagnosticar un cáncer, aunque estos signos no son patognómicos del mismo. El engrosamiento del epitelio que recubre el pezón o la erosión del mismo puede caracterizar un carcinoma de Paget.

- Posición 1: acostada, de manera tal que el seno descanse sobre la parrilla costal lo más aplanado posible: la colocación de una pequeña almohada o una toalla doblada en cuatro debajo del hombro o del omóplato de la mama que se se examina facilita la maniobra. Una fina capa de talco o crema disminuye la fricción de los dedos sobre la piel de las mamas.

- Posición 2: acostada, la paciente coloca su mano debajo de la cabeza (para examinar el hemisferio interno de la mama).

- Posición 3: acostada, con el brazo extendido a lo largo del tórax (para examinar el hemisferio externo)

- **Palpación:**

- ⊕ Debe ser un proceder suave, preciso y ordenado, no debiendo nunca molestar a la paciente. La palpación suave, ofrece siempre más información y evita diseminar

células malignas al comprimir el tumor. Se realiza con la yema de los dedos de una sola mano, recorriendo adecuadamente toda la mama. Recordar que la prolongación axilar de la mama debe examinarse cuidadosamente ya que se extiende muy por arriba hacia la axila y en ocasiones pueden confundirse los tumores malignos con adenopatías.

- ⊕ **Tamaño:** en mm, fijando los bordes del tumor entre los dedos y utilizando una regla flexible. Si es redondo basta un solo diámetro, si es ovoideo recoger ambos.
- ⊕ **Forma:** redondeado, discoide, alargado, nodular, o irregular. Generalmente los quistes son redondos y los carcinomas irregulares.
- ⊕ **Delimitación:** el grado de agudeza con que se palpan los bordes del tumor se conoce como delimitación. Los quistes y fibroadenomas están usualmente bien delimitados, mientras que las adenosis y los carcinomas tienen una mala delimitación (aunque esto no siempre es tan categórico)
- ⊕ **Consistencia:** la mayoría de los quistes son de consistencia elástica pero si el líquido está a tensión puede ser de consistencia similar al tumor maligno. El carcinoma papilar puede ser de consistencia blanda.
- ⊕ **Movilidad:** los quistes y fibroadenomas son muy móviles; los carcinomas y la fibroadenomatosis se fijan relativamente al tejido mamario donde descansan.
- ⊕ **Retracción de la mama:** va desde un pequeño hundimiento de la piel que recubre el pezón hasta la reducción completa de la mama. Algunos tumores presentan durante su crecimiento, necrosis grasa y en los procesos inflamatorios producidos por bacterias. La lesión se fija superficialmente a la piel y profundamente a la fascia pectoral limitando la movilidad de la mama y alterando su contorno.

Exámenes complementarios

- **Estudios de laboratorio clínico:** hemograma, coagulograma, hemoquímica y otros según criterio preoperatorio; estudio de la función hepática, renal y hematológica en los casos que recibirán quimioterapia.
- **Electrocardiograma:** preoperatorio y en los casos que recibirán quimioterapia potencialmente cardiotoxica.
- **Imágenes:** ecografía hepática, Rx de tórax, y gammagrafía ósea (no se recomiendan en ausencia de signos de enfermedad sistémica) solo en pacientes de muy alto riesgo de recidiva (N+, T4, o signos clínicos o de laboratorio que se sospecha la presencia de localización secundaria) o en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. La TAC se realizará de acuerdo a la localización en que se sospeche la lesión.
- ⊕ **Estudios específicos de la mama:** (Ver Cuadro 4 características del informe de USD y mamografía)
 - **Ecografía o ultrasonido diagnóstico (USD) de mama:** a todos los casos con nódulo mamario (para dimensiones y estructura: sólido, quístico, mixto).

- **Mamografía (Mx):** se indicará a toda paciente que recibirá tratamiento quirúrgico. En etapas avanzadas la Mx será útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento neo-adyuvante.
- **Vistas oblicuas:** se realizarán vistas lateral y cráneo-caudal, si necesario; por ejemplo: micro calcificaciones u otros requerimientos sugeridos por el Imagenólogo.

Cuadro 4: Guía de informe de la ecografía y mamografía

Ecografía o ultrasonido diagnóstico (USD) de mama

- **Descripción de la lesión y diagnóstico de presunción**

- ⊕ Ubicación
- ⊕ Profundidad de la piel
- ⊕ Tamaño (relación ancho-AP)
- ⊕ Forma (oval, redonda, lobulada, irregular)
- ⊕ Bordes (espiculados, mal definidos, microlobulados, circunscritos)
- ⊕ Ecogenicidad (hipoecoico, hiperecoico, isoecoico)
- ⊕ Eco posteriores (reforzados, no afectados, disminuidos)
- ⊕ Ecotextura (homogéneo, heterogéneo, intermedio)
- ⊕ Pseudocápsula (presente, ausente)
- ⊕ Halo ecogénico grueso (presente, ausente)
- ⊕ Calcificaciones (presente, ausente)

Mamografía (Mx): bilateral, vistas laterales y cráneo-caudales y según radiólogo

El informe deberá contemplar los siguientes aspectos

- Motivo de petición, tipo realizado, y comparación con estudios previos
- Patrón glandular.
- Descripción de los hallazgos:
 - ⊕ Masa(s): forma, márgenes, densidad
 - ⊕ Calcificación(es): forma, tamaño, densidad, agrupación, número
 - ⊕ Distorsión de la arquitectura:
 - Asimetría del tejido mamario
 - Densidad focal asimétrica
 - Ganglios intramamarios
 - Densidad tubular
- Clasificación por categorías (Bi-Rads):

| | | |
|--------------|------------|------------------|
| ⊕ Normalidad | Benignidad | Probable benigno |
|--------------|------------|------------------|

- ⊕ Sospecha de malignidad Malignidad

En los casos con micro calcificaciones, se realizará radiografía del espécimen quirúrgico y Mx de control post-exéresis.

- **Otros estudios**

- ⊕ **La RMN de la mama** solo se indicará para:

- Diagnóstico en el carcinoma oculto y en las prótesis mamarias
- En las mamas hiperdensas con sospechas de tumor y para la valoración del tumor residual luego de la quimioterapia neoadyuvante.

- ⊕ **Gammagrafía (GG) de huesos**

- Estadios III y IV: detección de metástasis óseas asintomáticas.
- En Estadios I y II con síntomas sospechosos de metástasis óseas.
- Si hay alteración en la GG: Rx selectivo del segmento óseo afectado.

- **Estudios de anatomía patológica**

- ⊕ **Citología aspirativa con aguja fina (CAAF).** Criterios de indicación (Ver Cuadro 5) criterios de la BAAF)

- Está indicada para complementar el estudio de un nódulo palpable.
- Diagnóstico de carcinoma estadio III-IV y/o posibles recaídas locales o regional post-tratamiento inicial (muestras del tumor primario, adenopatías regionales, lesiones accesibles, ya sea clínicamente o por medio de USD-Rx (cutáneas, hepáticas, ganglionares).
- Realizar por método inmunocitoquímico determinación de **receptor de estrógenos** y **c-erb-b2** antes de cualquier tratamiento

Cuadro 5: citología aspirativa con aguja fina (CAAF). Criterios citológicos.

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • No útil o insatisfactoria |
| <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Extendidos compuestos solo por sangre. ⊕ Material constituido solo por tejido adiposo sin epitelio ductal, en mujeres jóvenes, salvo que se trate de un lipoma. ⊕ Material proteináceo acelular. ⊕ Deficiencias en el procesamiento técnico por fijación tardía de la muestra. ⊕ Extensión inadecuada de la muestra. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Negativo de células neoplásicas |

| | |
|--|--|
| ⊕ | En lesiones sólidas |
| ⊕ | En lesiones quísticas la punción espirativa resulta a su vez terapéutica y diagnóstica, debiendo valorarse la paciente en 3-4 semanas; si recidiva realizar una 2da. aspiración y en caso de nueva recidiva valorar extirpación quirúrgica. Los componentes citológicos incluyen: <ul style="list-style-type: none"> ✧ Histiocitos vacuolados, metaplasia apocrina ✧ Pueden existir o no leucocitos |
| ⊕ | En procesos inflamatorios agudos, con un componente citológico básico: <ul style="list-style-type: none"> ✧ Leucocitos polimorfonucleares, histiocitos ✧ Pueden o no haber fragmentos aislados de epitelio ductal <p>La necrosis grasa, (proceso inflamatorio granulomatoso) está compuesto desde el punto de vista citológico, por:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✧ Macrófagos vacuolados, multinucleados ✧ Leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y plasmocitos, de acuerdo al estudio de la enfermedad. |
| ⊕ | Las lesiones displásicas están compuestas por: <ul style="list-style-type: none"> ✧ Epitelio ductal ✧ Células mioepiteliales o células con metaplasma-apocrina. |
| ⊕ | Los fibroadenomas producen extendidos celulares, compuestos por: <ul style="list-style-type: none"> ✧ Epitelios ductal, células mioepiteliales y estroma |
| • Sospechoso de células neoplásicas | |
| ✧ | Epitelio ductal en sábana poli estratificada con atipia y pleomorfosis |
| ✧ | Aumento en la celularidad y variación en la forma y tamaño nuclear. |
| • Positivo de células neoplásicas | |
| ⊕ | Celularidad tumoral, extendidos muy celulares dispuestos en grupos de células aislados o en nidos pequeños, con pleomorfismo nuclear, cromatina granular gruesa, con presencia de núcleos prominentes, únicos o múltiples. |
| ⊕ | El diagnóstico citológico debe señalar la clasificación de la lesión, los componentes celulares del extendido y del diagnóstico histopatológico de acuerdo a los patrones citológicos observados, básicos de malignidad. |
| ⊕ | Además los distintos tipos histológicos de carcinomas ductales de acuerdo a los patrones citológicos específicos. |

- ⊕ **Biopsia:** la confirmación histológica es **obligatoria**. Si el nódulo no es palpable debe ser guiada por USD o Mx. Se utilizará la clasificación histológica de los tumores epiteliales malignos de la mama de la OMS). (Ver Cuadro 6).

Cuadro 6: **clasificación histológica de tumores epiteliales malignos de mama (OMS)**

| | |
|--------------------|---|
| No invasivo | Carcinoma intraductal (ductal in situ) (CDIS) |
| | Carcinoma lobular in situ (CLIS) |
| | Carcinoma ductal invasivo NOS (sin otra especificación) |
| | Carcinoma ductal invasivo con componente intraductal predominante |

| | | | | |
|--------------------------------------|---|------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Invasivo | Carcinoma lobular invasivo (forma clásica; variantes: túbulo-lobular, sólido, alveolar, pleomórfico) (carcinoma lobular invasivo con componente in situ predominante) | | | |
| | <i>Variedades del carcinoma ductal invasivo</i> | | | |
| | • Carcinoma mucinoso | | • Carcinoma medular | |
| | • Carcinoma papilar | | • Carcinoma tubular | |
| | • Carcinoma adenoideo-quístico | | • Carcinoma secretor (juvenil) | |
| | • Carcinoma apocrino | | Otros: | |
| | Carcinoma con metaplasia | Tipo escamoso | • Carcinoma mixto ductal-lobular | |
| | | Tipo " <i>spindle-cell</i> " | • Histiocitoide | • Neuroendocrino |
| | | Tipo cartilaginoso/óseo | • Células lipídicas | • Carcinoide, etc. |
| | | Tipo mixto | • Indiferenciado | |
| Enfermedad de Paget del pezón | Sin nódulo subyacente (in situ) (To) | | | |
| | Con nódulo subyacente (variante de carcinoma ductal invasivo). El tamaño de la lesión es variable (T1 a T4) | | | |

- ⊕ Se deberá informar el sistema de gradación estandarizado SBR, tipo histológico, invasión linfática, márgenes de resección, así como la determinación de receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y de HER 2. (Ver Cuadro 7) criterios del reporte de la biopsia).

Cuadro 7: Reporte estandarizado de la biopsia por Anatomía Patológica

Estudio de la pieza quirúrgica: (parafina)

• Macroscópico

Si se realizó exéresis amplia

- ✧ Medidas del fragmento de piel, TCS y tejido mamario extirpado.
- ✧ Multifocalidad y presencia de tumor residual, si se le envía lecho quirúrgico.
- ✧ Estado de los BSQ (márgenes).

Si se realizó mastectomía

- ✧ Si se realizó mastectomía y disección de la axila, el cirujano marcará los niveles ganglionares resecados y enviará la pieza sin fijar para estudio anatomopatológicos
- ✧ Nombrar estructuras enviadas: piel, TCS, pezón, areola, músculo pectoral, tejido axilar
- ✧ Presencia de tumor en el lecho quirúrgico.
- ✧ Si existen cicatrices quirúrgicas.
- ✧ Presencia de multifocalidad/ multicentricidad

Estudio del tejido axilar

- ✧ Fórmula ganglionar (x/x: total ganglios disecados vs total ganglios metastizados).
- ✧ Tamaño de los ganglios.
- ✧ Fijación entre los mismos.
- ✧ Mantenerse la identificación de los grupos ganglionares establecida por el cirujano. (Coordinación cirujano-patólogo).

(Disección axilar radical implica: más de 10 formaciones ganglionares estudiadas)

• Microscópico

- ✧ Tipo histológico
- ✧ Grado de diferenciación nuclear (especificar clasificación empleada y/o modificaciones).
- ✧ Estudio del centro y la periferia del tumor.
- ✧ Polimorfismo.
- ✧ Necrosis.
- ✧ Invasión vascular, linfática y perineural.
- ✧ Respuesta inflamatoria peri tumoral
- ✧ Presencia de componente intraductal extenso (CIE).
- ✧ Existencia de micro metástasis ganglionares
- ✧ Ruptura capsular
- ✧ Invasión de la grasa peri ganglionar.

Otros estudios complementarios

- ✧ Receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y c-erb-b2 (HER2). Se realizará por métodos inmunohistoquímicos.

Estadamiento

Luego de todos los exámenes anteriores, se procederá a estadiar el paciente por el sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios más vigente de la AJCC del 2002 (Ver Cuadro 8)

ESTADIAMIENTO

| <i>Categoría T – Tumor primario</i> | |
|-------------------------------------|---|
| TX | •El tumor primario no puede ser evaluado. |
| T0 | •No evidencia de tumor primario |
| Tis | •Carcinoma in situ |
| Tis (DCIS) | •Carcinoma ductal in situ |
| Tis (LCIS) | •Carcinoma lobular in situ |
| Tis (Paget)* | •Enfermedad de Paget del pezón sin tumor |
| T1 | •Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión. |
| T1mic | •Micro invasión ≤ 0.1 cm en su mayor dimensión. |
| T1a | •Tumor > 0.1 cm pero no > 0.5 cm en su mayor dimensión. |
| T1b | •Tumor > 0.5 cm pero no > 1 cm en su mayor dimensión. |
| T1c | •Tumor > 1 cm pero no > 2 cm en su mayor dimensión. |
| T2 | •Tumor > 2 cm pero no > 5 cm en su mayor dimensión. |
| T3 | •Tumor > 5 cm en su mayor dimensión. |
| T4 | •T de cualquier tamaño con extensión directa a pared tórax o piel |
| T4a | •Extensión a la pared torácica, no incluye músculo pectoral. |
| T4b | •Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites confinado a la misma mama |
| T4c | •Ambos T4a y T4b |
| T4d | •Carcinoma inflamatorio. |

La enfermedad de Paget asociada con un tumor está clasificada según tamaño del tumor

Micro invasión es la extensión de la lesión más allá de la membrana basal, a los tejidos adyacentes, sin ningún foco mayor que 0,1 cm en su mayor dimensión. Si se encuentran múltiples focos, solamente se utilizará el de mayor dimensión para clasificarlo. No puede usarse la suma de múltiples focos de micro invasión. No obstante, la presencia de múltiples focos de micro invasión puede notificarse. La fijación a la piel, retracción del pezón u otros cambios cutáneos, excepto los incluidos T4d, pueden tener lugar en T1, T2, T3 sin afectar la clasificación.

Carcinoma inflamatorio: induración difusa de la piel de la mama, con aspecto erisipeloide, usualmente sin masa tumoral francamente palpable.

| Categoría N- Ganglios linfáticos regionales | |
|--|---|
| NX | •Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados; por ejemplo pueden haber sido previamente extirpados). |
| N0 | •Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales. |
| N1 | •Ganglio(s) linfático(s) metastásico(s) movibles en región axilar homo lateral. |
| N2 | •Metástasis en ganglios linfáticos axilares homo laterales unidos o adheridos o en mamaria interna homo laterales (clínicamente*) sin evidencia clínica de ganglio axilar metastásico. |
| N2a | •Metástasis en ganglios linfáticos adheridos a otros ganglios u otra estructura. |
| N2b | •Metástasis en ganglios mamarios internos homo laterales (solo en apariencia clínica*) y sin evidencia clínica de metástasis a ganglios axilares homo laterales |
| N3 | •Metástasis en ganglios infraclaviculares homo laterales, o en ganglios homo laterales de mamaria interna en apariencia clínica con ganglios metastásicos axilares homo laterales (clínica); o metástasis en ganglios homo laterales supraclaviculares con o sin ganglios axilares o de ganglios de la mamaria interna. |
| N3a | •Metástasis en ganglio(s) infraclavicular(es) homo lateral(es) y ganglio(s) axilar(es). |
| N3b | •Metástasis en ganglio(s) mamario(s) interno(s) homo lateral(es) y ganglio(s) axilar(es) ipsilateral(es). |
| N3c | •Metástasis in ganglio(s) supraclavicular(es) |
| Ganglios linfáticos regionales (pN+) | |
| PNx | •Ganglios linfáticos que no pueden ser evaluados; ejemplo, previamente resecados o no para estudios Anátomo- Patológicos. |
| pN0 | •Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales histológicamente comprobado, adicionando examen a células tumorales aisladas* |
| pN0(i-) | •Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales histológicamente demostrado, negativo a la inmunohistoquímica (IHQ). |
| pN0(i+) | •Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales histológicamente demostrado, positivo a la IHQ en agrupación de células>0.2mm |
| pN0(mol-) | •Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales histológicamente demostrado, con hallazgos moleculares negativos en estudio de reacción en cadena de la polimerasa (RT- PCR). |
| pN0(mol+) | •Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales histológicamente demostrado, con hallazgos moleculares positivos en estudios de RT- PCR. |
| pN1mi | •Sólo micro metástasis (ninguno > 2.0 mm) |
| pN1 | •Metástasis entre uno y tres ganglios axilares y/o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no clínicamente aparente*. |
| pN1a | •Metástasis en uno de tres ganglios axilares. |

| | |
|--|---|
| pN1b | •Metástasis en ganglio mamario interno con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela, pero no clínicamente aparente*. |
| pN1c | •Metástasis en uno de tres ganglios axilares y mamario interno con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela, pero no clínicamente aparente ***. |
| pN2 | •Metástasis en cuatro de nueve ganglios axilares o en apariencia clínica* en ganglios internos mamarios en ausencia de ganglio axilar metastásico. |
| pN2a | •Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares de al menos > 2.0 mm |
| pN2b | •Metástasis clínicamente aparente* en ganglios mamarios internos en ausencia de ganglios axilares. |
| pN3 | •Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o ganglios infraclaviculares, o clínicamente aparente* en ganglio mamario interno en presencia de ganglios axilares positivos, o en más de tres ganglios axilares con metástasis microscópicas en ganglios mamarios internos clínicamente negativos, o ganglios homolaterales supraclaviculares. |
| pN3a | •Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos de tamaño > 2.0 mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares. |
| pN3b | •Metástasis en mama interna homolateral en apariencia clínica * en presencia de uno o más ganglios axilares positivos, o en más de tres ganglios axilares con enfermedad microscópica en mama interna detectada por disección de ganglio centinela pero no clínicamente aparente *. |
| pN3c | •Metástasis en ganglios homolaterales supraclaviculares. |
| Categoría M- Metástasis a distancia | |
| Mx | •No puede evaluarse la presencia de metástasis a distancia |
| M0 | •No hay metástasis a distancia |
| M1 | •Metástasis a distancia |

IHQ: Inmunohistoquímica, **RT- PCR** reacción en cadena de la polimerasa reverso transcriptasa.

* Clínicamente aparente: se define como detección por estudios imagenológicos (excluyendo linfogammagrafía) o por examen físico.

**La clasificación esta basada en la disección del ganglio axilar. Con o sin ganglio centinela: clasificación basada solamente en disección de ganglio centinela con subsiguiente disección de ganglio axilar está designado (sn) por ganglio centinela (por ejemplo, pNo (i+) (sn). Células tumorales aisladas están definidas como simples células tumorales o pequeñas agrupaciones de células no mayor de 0.2 mm, usualmente detectada solamente por IHQ o métodos moleculares, los cuales pueden ser verificados con tinción de hematoxilina y eosina. Células tumorales aisladas usualmente no muestran evidencias de actividad metastásica; por ejemplo, proliferación o reacción del estroma). No apariencia clínica: se define como no detección por estudios de imágenes (excluyendo linfogammagrafía) o por examen clínico.

***Está asociado con más de tres ganglios positivos, ganglios mamarios internos son clasificados como pN3b como reflejo carga tumoral.

Agrupamiento por estadios

| Estadio | Categoría <i>T</i> | Categoría <i>N</i> | Categoría <i>M</i> |
|-------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>0</i> | Tis | N0 | M0 |
| <i>I</i> | T1 | N0 | M0 |
| <i>IIA</i> | T0-1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| <i>IIB</i> | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| <i>IIIA</i> | T0-3 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| <i>IIIB</i> | T4 | N0-N2 | M0 |
| <i>IIIC</i> | Cualquier T | N3 | M0 |
| <i>IV</i> | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

✕ AJCC. Cancer staging Handbook. Sixth edition, 2002.

Tratamiento

Estrategia general

- **Principios generales para el tratamiento del carcinoma de la mama**
 - ⊕ No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la **confirmación histológica**, o al menos, citológica, de carcinoma mamario y hasta que no se haya completado el estadiamiento del caso.
 - ⊕ El tratamiento se realizará en estrecha coordinación con el paciente y bajo su **pleno consentimiento**.
 - ⊕ El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento no debe exceder las **tres semanas**.
- **Tratamiento quirúrgico del carcinoma de mama**

Procedimientos quirúrgicos comunes en tratamiento cáncer mama

| Procederes | Conceptualización |
|----------------------------|---|
| Quirúrgicos | Definiciones |
| Mastectomía radical | <ul style="list-style-type: none"> • Eliminación en bloque de la mama, piel subyacente y ambos músculos pectorales (mayor y menor). Incluye la disección axilar total. Puede ser un tratamiento razonable para pacientes con grandes tumores que |

| | |
|---|--|
| | involucran músculos pectorales, para los cuales el uso de quimioterapia es contraindicada. |
| Mastectomía radical modificada | <ul style="list-style-type: none"> • Nombrada también mastectomía total con disección de los ganglios axilares y preservación del músculo pectoral mayor. Las variaciones fueron introducidas acorde al proceder usado de disecar o no el músculo pectoral menor (con o sin su preservación, incluyendo el paquete neurovascular). La disección axilar es variablemente realizada y puede incluir niveles I, II y III. |
| Mastectomía total | <ul style="list-style-type: none"> • Exéresis de toda la glándula, la piel subyacente y la fascia del músculo pectoral, sin remover los músculos pectorales. La disección axilar no está incluida en el proceder; por tanto, si es realizada, ésta debe ser específicamente mencionada. • Es a menudo realizada como una alternativa a los procedimientos de conservación de la mama, cuando ésta es contraindicada o por preferencias del paciente. |
| Mastectomía subcutánea | <ul style="list-style-type: none"> • Exéresis de la mama, preservando la piel y el complejo areola-pezones. Tiene un papel controversial en el tratamiento del cáncer de mama invasivo, ya que deja como remanente cerca de 10 % a 15% de tejido mamario por detrás de la cicatriz. |
| <i>Conservativos</i> | <i>Definiciones</i> |
| Tumorectomía | <ul style="list-style-type: none"> • Exéresis del tumor, con márgenes claramente definidos. También definido como exéresis amplia para distinguirlo de la tumorectomía con fines diagnósticos. La disección axilar no está incluida en el proceder; por tanto, si es realizada, ésta debe ser específicamente mencionada. |
| Cuadrantectomía | <ul style="list-style-type: none"> • Exéresis en bloque del tumor junto al cuadrante de la mama, fascia del músculo pectoral mayor y la piel subyacente. La disección axilar no está incluida en el proceder; por tanto, si es realizada, ésta debe ser específicamente mencionada. |
| <i>Reconstructivos</i> | <i>Definiciones</i> |
| Luego de mastectomía (inmediata o retardada) | <p>Puede usarse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tejido local e implantes submusculares: flap mio-cutáneos (altísimo dorsal o recto abdominal transverso) (con o sin implante de prótesis) |

Tratamiento según estadio

- ***Carcinoma in situ. (Cis) (Estadio 0)***

- ⊕ ***Carcinoma ductal in situ (CDIS)***

- ***Histológicamente:*** variantes comedo y no comedo (papilar, micropapilar, sólido, cribiforme).

- **Clínicamente:** hallazgo por Mx, descarga sanguinolenta por el pezón o lesión palpable.
- **Cirugía conservadora:** asegurar margen libre de al menos de 10 mm. Valorar mastectomía total y estudio de ganglio centinela o disección del Nivel I axilar en lesiones voluminosas (mayor de 40 mm) o difusas o con componente comedocarcinoma. En caso de hallarse ganglios axilares metastizados, el esquema terapéutico será igual que para carcinoma invasivo. Comprobación de las calcificaciones (si existían) en la pieza quirúrgica.
- **Radioterapia sobre la mama:** si margen microscópico < 10 mm.
- **Tamoxifeno:** 20 mg/día durante 5 años, si RE (+). Si no es factible, tratarlo como RE (+).

⊕ **Carcinoma lobular in situ (CLIS)**

- Exéresis con control adecuado de márgenes y seguimiento posterior
- *Opcional:* tamoxifeno

• **Carcinoma invasivo**

⊕ **T 1a-b No**

- Cirugía conservadora más estudio del ganglio centinela o disección axilar de niveles I-II, de Berg.

⊕ **T (1c- 2- 3) N (0 – 1)**

- Cirugía conservadora más estudio del ganglio centinela (si No) o disección axilar de niveles I-II-III, de Berg

*En casos con contraindicaciones para la realización de tratamiento conservador se realizará mastectomía **radical modificada** (MRM).*

Premisas para efectuar tratamiento conservador

- ✧ Realizar Mx pre-operatoria y durante el seguimiento.
- ✧ Existencia de posibilidades de tratamiento con radiaciones ionizantes.
- ✧ Factibilidad de llevar a cabo un adecuado seguimiento de los casos.

Contraindicaciones para realizar tratamiento conservador

- ✧ Imposibilidad de asegurar un **margen** de tejido sano peri tumoral de al menos 10 mm.
- ✧ Lesiones tumorales/calcificaciones patológicas en más de un cuadrante
- ✧ Contraindicaciones para la RT

Otras condiciones, especialmente por razones cosméticas

- ✧ Relación tumor/mama.
- ✧ Afección de la areola.
- ✧ Localización del tumor en el surco submamario.

No se considera el estado de gestación una contraindicación para el tratamiento conservador

⊞ **T2 N1 (tumor de más de 3 cm de dimensión mayor)**

- Mastectomía radical modificada (*Madden* o *Patey*).
- Quimioterapia y hormonoterapia: tratamiento adyuvante

Factores recomendados para seleccionarlo

Como factores pronósticos y predictivos:

- ✧ Edad
- ✧ Tamaño tumoral
- ✧ Estatus de los ganglios axilares
- ✧ Tipo histológico
- ✧ Grado nuclear
- ✧ Estado de los receptores hormonales
- ✧ Expresión de c-erb-b2

Principios para el uso de quimioterapia adyuvante

- ✧ La administración de poli quimioterapia es superior a la mono quimioterapia.
- ✧ Los esquemas que contienen antraciclinas presentan un ligero *pero significativo incremento en la supervivencia*.
- ✧ La quimioterapia a altas dosis no ha demostrado ser superior a la estándar.
- ✧ Cuatro ciclos de AC son comparables en eficacia a seis ciclos de CMF y constituye un tratamiento adecuado para pacientes con RE y RP positivos, mientras que en pacientes con RE y RP negativos deben beneficiarse de esquemas de quimioterapia más prolongados,
- ✧ El esquema CMF clásico deben reservarse para pacientes ancianas, contra-indicaciones a las antraciclinas, paciente que refutan alopecia completa.
- ✧ La quimioterapia debe ser iniciada en un tiempo no mayor de tres semanas luego de la intervención quirúrgica (en los pacientes no

endocrino respondedores) y entre 4-5 semanas en los pacientes con tumores endocrino respondedores.

- ✧ EL uso de taxanos (4 ciclos) luego de 4 ciclos de AC en forma secuencial incrementa la supervivencia libre de enfermedad y la tasa de recurrencias en pacientes con ganglios positivos.
- ✧ El empleo del anticuerpo monoclonal anti-c-erb-b2 (trastuzumab) no está recomendado fuera de estudios clínicos en régimen adyuvante.
- ✧ El tamoxifeno constituye la hormonoterapia de elección en las pacientes post-menopáusicas con tumores endocrino-respondedores. La dosis del tamoxifeno es de 20 mg/día con una duración mínima de 5 años. Si se combina a la quimioterapia, debe iniciarse al término de ésta.
- ✧ Los inhibidores de la aromatasa (IA) podrán ser utilizados en régimen adyuvante temprano (aunque los datos disponibles son para el anastrozol) en pacientes post-menopáusicas que presentan contra indicaciones absolutas o relativas al uso del tamoxifeno (antecedentes de eventos trombóticos o de enfermedad cerebrovascular o de enfermedad endometrial) o que se convierten en intolerantes al uso del tamoxifeno. Luego de cinco años de tratamiento con tamoxifeno (adyuvancia extendida) se ha demostrado el incremento de la supervivencia libre de enfermedad y la tasa de recurrencia con la administración de IA (datos disponibles de letrozol) por cinco años.
- ✧ La ablación ovárica en las pacientes premenopáusicas endocrino-respondedoras son equivalentes a la quimioterapia. Los análogos LH-RH producen una supresión ovárica reversible y obtienen resultados similares a los producidos por cirugía o radiaciones. Deben ser administrados al menos por dos años. Puede ser considerada para pacientes que refutan la quimioterapia o que deciden preservar la fertilidad. El uso de la ablación ovárica luego de la quimioterapia en pacientes premenopáusicas puede incrementar el beneficio de la quimioterapia, fundamentalmente en pacientes menores de 40 años.

Quimioterapia y hormonoterapia adyuvante en pacientes con ganglios negativos pN(-)

- Se considera ***ganglio negativo de alto riesgo (N-AR)*** a los casos con ***al menos uno*** de los siguientes factores:
 - ✧ Tamaño tumoral ≥ 2 cm.
 - ✧ RE y RP negativo.

- ✧ Grado nuclear II-III.
- ✧ Edad < 35 años.
- Se considera **ganglio negativo de bajo riesgo (N- BR)** a los casos que presentan **todos** los siguientes factores:
 - ✧ Tamaño tumoral < 2 cm.
 - ✧ Grado nuclear I
 - ✧ RE y/o RP positivo.
 - ✧ Edad ≥ 35 años.
- Recomendar en pacientes con ganglio negativo de bajo riesgo (**N-BR**)
 - ✧ Premenopáusicas y posmenopáusicas
 - ✧ No quimioterapia. Tamoxifeno, 20 mg/día x 5 años
- Se recomienda en pacientes con ganglio negativo de alto riesgo (**N-AR**) 4 - 6 ciclos AC*
 - ✧ Si contraindicación a las antraciclinas, dar CMF x 6
 - ✧ Si mayor de 70 años y RH (-), valorar quimioterapia (QT)

Tabla 1. Tratamiento en pacientes con ganglios negativos (pN-)

| <i>Grupo de pacientes</i> | <i>Bajo riesgo</i> | <i>Alto riesgo</i> |
|---|----------------------|--|
| Premenopáusica, RE-positivo o RP positivo | Ninguno o tamoxifeno | <ul style="list-style-type: none"> •Quimioterapia y tamoxifeno •Quimioterapia y ablación o análogo de GnRH* •Quimioterapia con tamoxifeno y ablación ovárica o GnRH*, más ablación ovárica sola o con tamoxifeno o GnRH solo o con tamoxifeno |
| Premenopáusica, RE-negativo o RP negativo | — | <ul style="list-style-type: none"> •Quimioterapia |
| Posmenopáusica, RE-positivo o RP positivo | Ninguno o tamoxifeno | <ul style="list-style-type: none"> •Tamoxifeno y quimioterapia •Tamoxifeno solo |
| Posmenopáusica, RE-negativo o RP negativo | — | <ul style="list-style-type: none"> •Quimioterapia |
| >70 años | Ninguno o tamoxifeno | <ul style="list-style-type: none"> •Tamoxifeno; considerar quimioterapia si RE o RP negativo |

(*) Está en evaluación clínica.

Quimioterapia y hormonoterapia adyuvante en pacientes con ganglios positivos N(+)

Tabla 2. Selección de tratamiento en pacientes con ganglios positivos

| Grupo pacientes | Tratamientos |
|---|--|
| Premenopáusica, RE-positivo o RP positivo | <ul style="list-style-type: none"> •Quimioterapia y tamoxifeno •Quimioterapia con ablación ovárica/análogo de la GnRH •Quimioterapia con tamoxifeno y ablación ovárica/análogo de la GnRH*, ablación ovárica solo o con tamoxifeno •GnRH solo o con tamoxifeno |
| Premenopáusica, RE-negativo o RP negativo | <ul style="list-style-type: none"> •Quimioterapia |
| Posmenopáusica, RE-positivo o RP positivo | <ul style="list-style-type: none"> •Tamoxifeno y quimioterapia •Tamoxifeno solo |
| Posmenopáusica, RE-negativo o RP negativo | <ul style="list-style-type: none"> •Quimioterapia |
| >70 años | <ul style="list-style-type: none"> •Tamoxifeno solo •Considerar quimioterapia si receptores negativos |

(*) Está en evaluación clínica

- **Pacientes con 1 a 3 ganglios metastásicos (N+, 1-3)**
 - ✧ **Si RH negativos:** AC (4 ciclos) + CMF (3 ciclos)
 - ✧ **Si RH positivos:** AC (6) *
- **En pacientes con 4 o más ganglios metastásicos (N+, ≥ 4)**
 - ✧ AC (4 ciclos) + CMF (3 ciclos) teniendo en cuenta lo siguiente:
 - Si RH+:** tamoxifeno 20 mg/día x 5 años.
 - ⊕ En pre menopáusicas, **además: goserelina** 3,6 mg SC x 2 años (protocolo GNO).
 - ⊕ En pos menopáusicas, si intolerancia o contraindicación al tamoxifeno, utilizar **letrozol** (protocolo GNO)
- **Estadio III (cáncer de mama localmente avanzado - CLA)**
 - ⊕ Si se trata de una paciente en Estadio III, con posibilidades de cirugía como opción terapéutica inicial, se hará la cirugía y el tratamiento adyuvante, según los criterios recomendados en los estadios anteriores.
 - ⊕ Si no se considera operable, el tratamiento comenzará una vez confirmado el diagnóstico de cáncer mamario:
 - Biopsia por aguja gruesa
 - Biopsia incisional del tumor primario
 - Biopsia excisional de un ganglio axilar
 - CAAF del tumor primario y ganglio axilar

- ⊕ Resulta muy importante la realización de Mx y USD de la mama para evaluar respuesta y los estudios para descartar la presencia de diseminación a distancia.
- ⊕ Debe tomarse tejido tumoral antes del inicio de la QT para estudios por IHQ (RE, RP, HER-2).
- ⊕ En pacientes con contra indicación para tratamiento quirúrgico y quimioterapia y RE y/o RP (+) comenzar tratamiento con tamoxifeno (TAM) 20 mg/día por 5 años. Si contraindicación o resistencia al TAM, utilizar letrozol (protocolo GNO).

Opciones de quimioterapia

- ⊕ AC (4 ciclos pre operatorio) + docetaxel (4 ciclos post operatorio) (protocolo GNO)
- ⊕ AC (4 ciclos pre operatorio) + CMF (4 ciclos post operatorio).
- ⊕ En pacientes con contraindicación a las antraciclinas, se realizará tratamiento con CMF 4 ciclos pre operatorio y 4 ciclos pos operatorio.

Cirugía

- ⊕ ***Si se logra RC o RP*** evaluada por EF, Mx y USD):
 - Tratamiento conservador (ver criterios de cirugía conservadora):

✧ Cuadrantectomía con disección axilar completa.

Tener en cuenta la ubicación y extensión de la lesión al diagnóstico al establecer los márgenes quirúrgicos para la cirugía conservadora.

- ⊕ ***Si se logra RP, pero que no permita la cirugía conservadora:***

➤ Mastectomía radical modificada

- ⊕ ***Si EE (sin margen quirúrgico) o en progresión:***

➤ Conducta individualizada.

Si se inició el tratamiento con quimioterapia, al fin del 2º ciclo evaluar:

- ⊕ Si reducción deseada del volumen tumoral, puede realizarse cirugía
- ⊕ Si la reducción no es la deseada pero al menos 50 %, continuar QT hasta los 4 ciclos.
- ⊕ Si no hay una reducción de al menos 50 % del volumen tumoral:
 - Cambiar a ***esquema con taxanos*** (4 ciclos):
 - ✧ Paclitaxel/carbo o Cis-platino o
 - ✧ Docetaxel/Carbo o Cis-platino (protocolo GNO)

- Si después del segundo ciclo con taxanos no hay una reducción de al menos 50 % del volumen tumoral:
 - ✧ **Si es operable, realizar cirugía** y continuar con QTP (esquema CMF: 3 ciclos pos operatorio)
 - ✧ **Si no es operable**, evaluar muy individualmente
- Si se realizó tratamiento con taxanos pre-operatorio:
 - ✧ **Complementar con CMF**: 3 ciclos post operatorios
 - ✧ (RH -): opcional

El tiempo que debe mediar entre el inicio del último ciclo (pre operatorio) y el inicio del 1er ciclo (postoperatorio) no deberá exceder de las 5 semanas

Hormonoterapia

✧ Al finalizar la QT si RE (+) o RP (+)

- **Premenopáusicas**: TAM 20 mg/día x 5 años + goserelina (3,6 mg) SC c/4 semanas x 2 años. Protocolo GNO.
- **Posmenopáusicas**: TAM 20 mg/día x 5 años. En caso de contraindicación al TAM, uso de letrozol. Protocolo GNO.

En el carcinoma inflamatorio se recomienda

- Esquema secuencial: AC (4 ciclos)/docetaxel (4 ciclos).Protocolo GNO
- En caso de realizarse la cirugía, dar CMF 3 ciclos post quirúrgico.
- RTP sobre pared torácica y FSC al término de la quimioterapia.

Importante: Toda paciente con CLA de la mama que exprese receptor de EGF (R3h) ofrecerle la oportunidad de participar en el Ensayo Clínico Fase I de combinación de quimioterapia con régimen AC y R3h (escalado de dosis).

Recomendaciones del uso de la radioterapia (RTP)

- ✧ La modalidad, dosis y campos en que se utilice la radioterapia se precisan en el Cuadro 10:

Cuadro 10: Índice pronóstico para enfermedad metastásica (*Possinger y Wilmanns, 1993*)

| Criterios | Puntos |
|--|---------------|
| Intervalo libre de enfermedad | |
| ✧ < 2 años | 2 |
| ✧ > 2 años | 1 |
| Compromiso metastásico | |
| ✧ Hueso, piel, partes blandas, derrame pleural | 1 c/u |

| | |
|---|----------|
| ⊕ Médula ósea (citopenia periférica) | 4 |
| ⊕ Pulmón (hasta 10 nódulos) | 3 |
| ⊕ Pulmón (> 10 nódulos) | 5 |
| ⊕ Linfangitis carcinomatosa pulmonar | 6 |
| ⊕ Hígado | 6 |
| Receptor de Estrógenos | |
| ⊕ Positivo | 1 |
| ⊕ Desconocido | 2 |
| ⊕ Negativo | 3 |
| Índice pronóstico: Bueno (< 7); Intermedio (7-20); Malo (> 10) | |

➤ **Si se realiza cirugía conservadora**

- ✧ Irradiación de la mama con técnica tangencial.

➤ **Si se realiza MRM**

- ✧ **RTP sobre el lecho quirúrgico:** en pacientes con tumores mayores de 50 mm, con 4 o más ganglios axilares metastizados o invasión de la piel y/o pared y/o músculo.
- ✧ **RTP sobre los grupos ganglionares regionales se recomienda en:**
 - ⊕ **Sobre axila:** Si la disección axilar fue insuficiente (menos de 10 ganglios) o ruptura de la cápsula ganglionar, infiltración de la grasa axilar, o uno de ellos.
 - ⊕ **Sobre fosa supraclavicular** (FSC): Si la disección axilar fue insuficiente, con ganglios positivos o más de 3 ganglios positivos en la disección suficiente.
 - ⊕ **Sobre la cadena mamaria interna:** NO se recomienda irradiar rutinariamente.

Nota

La RTP post-operatoria puede iniciarse en un rango de hasta 6 **meses** posterior a la cirugía, pero en el caso en que se emplee quimioterapia, posponer su inicio hasta la conclusión de la misma. No se recomienda administrar la quimioterapia simultánea a la RTP, especialmente cuando se combina con antraciclinas.

Seguimiento

Se recomienda

- Examen físico/interrogatorio: cada 3 a 6 meses, durante los 3 primeros años. Cada 6 - 12 meses hasta los 5 años y posteriormente anual.

- Ofrecer educación sobre la realización del auto-examen de mama (AEM) mensual.
- Realizar Mx a los 6 meses de finalizado el tratamiento con radiaciones ionizantes a las pacientes que se le realizó cirugía conservadora y después Mx anual. Al resto de las pacientes, anual.
- Educación a la paciente con respecto a los síntomas de recurrencias.
- Coordinación de cuidados (con otros grupos de trabajo, instituciones, etc.).
- No se recomienda la realización rutinaria de hemograma completo, hemoquímica, Rx tórax, GG Ósea, USD hígado, TAC de tórax, abdomen o pelvis, CEA o CA 15-3, en pacientes asintomáticas.
- La paciente debe tener la certeza de que en todo momento podrá consultar con el equipo de asistencia cualquier inquietud.

Importante: Toda paciente diagnosticada y/o tratada en el servicio de Oncología del HHA con APF de CM que tengan criterios de alto y moderado riesgo de CM familiar deberá ser remitida a la unidad de consejo genético.

Cáncer de mama recurrente o metastásico

Recidivas locoregionales

- Entre 10-35 % de las mujeres atendidas por CM presentan una recidiva locoregional y cerca de 80 % ocurren en los primeros 24 meses luego del tratamiento. Estas pueden estar acompañadas o no de metástasis a distancia.
- El pronóstico de las pacientes con una recidiva local post-mastectomía es peor que la recidiva luego de cirugía conservadora. Un tratamiento local (regional) con intención curativa debe tenerse en cuenta en la paciente sin metástasis a distancia.
- Luego de la exéresis de la recidiva local en pacientes previamente mastectomizadas, pero no irradiadas, se recomienda RTP sobre pared torácica.
- La hormonoterapia con tamoxifeno luego del tratamiento local está recomendado en pacientes con receptores hormonales positivos o desconocidos.
- Se recomienda la utilización de quimioterapia adyuvante con un beneficio en términos de supervivencia (global y libre de enfermedad). A estas pacientes se le debe ofrecer la participación en diferentes estudios clínicos.
- Si la recurrencia es en la mama contralateral, tratarla como un nuevo tumor primario (ver acápite anteriores referido a cáncer de mama operable)

Enfermedad metastásica

Aproximadamente 35 % de las pacientes con CM desarrollarán una enfermedad metastásica evolutiva (60-70 % de pacientes con ganglios positivos y 25-30 % de las pacientes con ganglios negativos) y 7-10 % se presentarán al inicio en estadio IV. La mediana de supervivencia es de 2-3 años y cerca del 15 % de las pacientes tienen una supervivencia de más de 5 años. Los principales objetivos del tratamiento son la prolongación de la supervivencia y la mejora de la calidad de vida.

Diagnóstico y estadiamiento

- La sospecha clínica deberá ser confirmada por exámenes radiológicos y/o gammagráficos. La confirmación cito/histológica deberá ser obtenida siempre que sea posible.
- Exámenes hematológicos y hemoquímicos (perfil renal, hepático con fosfatasa alcalina, calcio).
- Ecografía y Mx bilateral, ecografía hepática, Rx de Tórax, gammagrafía ósea y TAC deberán identificar compromiso visceral. La RMN y/o TAC de SNC deberá ser orientada por los síntomas de la paciente.
- La expresión de los receptores de estrógeno, progesterona y HER-2 deberán ser obtenidos en las metástasis (siempre que sea posible), siempre que no se haya obtenido en el tumor primario.

Aspectos a tener en cuenta para el manejo de pacientes con CMD

- Estimación y comunicación del pronóstico.
- Evaluación y manejo de las complicaciones y recomendación de la profilaxis.
- Promoción de bienestar emocional, psíquico, así como ajuste psicosocial y tratamiento de soporte.
- Predicción de respuesta al tratamiento antitumoral.
- Prescripción de tratamientos antitumorales.
- Recomendar cuándo detener o cambiar los tratamientos antitumorales.
- Prescripción de los tratamientos de rescate.
- Participación en los cuidados y decisiones al final de la vida.

Tratamiento

- Evaluación completa y documentación de la metástasis.
- Biopsias de lesiones accesibles y determinación de receptores hormonales.
- Evaluación del pronóstico. (Vea **ANEXO # 10** sobre índice pronóstico)
- Tratamiento de las emergencias médicas (incluye medidas apropiadas para control del dolor, hipercalcemia, entre otros).
- Manejo local (Ver indicaciones más abajo)
- Terapias sistémicas (Ver Tablas 3-4 para las indicaciones de hormonoterapia o quimioterapia) y la Figura # 1 con el algoritmo de tratamiento.

Manejo local

- **Cirugía**

- ⊕ Mastectomía "sanitaria".
- ⊕ Metástasis vertebrales con compresión medular
- ⊕ Metástasis viscerales únicas: hígado, pulmón
- ⊕ Fracturas patológicas
- ⊕ Derrames pleurales o pericárdicos
- ⊕ Metástasis cerebrales únicas

- **Radioterapia**

- ⊕ Tumor primitivo sintomático no operable
- ⊕ Metástasis óseas dolorosas o líticas con riesgo de fractura
- ⊕ Metástasis cerebrales sintomáticas
- ⊕ Consolidación luego de intervención de descompresión vertebral
- ⊕ Consolidación luego de fijación de fractura patológica
- ⊕ Síndrome mediastinal

Tratamientos sistémicos

Tabla 3: factores predictivos de respuesta al tratamiento hormonal

| Alta posibilidad de respuesta | Baja posibilidad de respuesta |
|--|--|
| Receptores hormonales (+) | Receptores hormonales (-) o desconocidos |
| Intervalo libre de enfermedad > 2 años | Intervalo libre de enfermedad > 2 años |
| M1 en partes blandas y hueso | M1 hepáticas |
| Número limitado de M1 (< 3 órganos) | M1 extensas (> 3 órganos) |
| No afectación de órganos vitales | Afectación de órganos vitales |
| Respuesta previa a maniobra hormonal | No respuesta maniobra hormonal previa |

Tabla 4: tratamientos hormonales en pacientes con cáncer de mama

| Orden del tratamiento | Pre menopáusica | Post menopáusica |
|------------------------------|--|---|
| 1ª Línea | • Antiestrógenos + castración (médica ¹ o quirúrgica) | • Nuevos inhibidores de aromatasa ² o TAM |
| 2ª Línea | • Castración + nuevos inhibidores de la aromatasa | • Tamoxifeno 20 mg/día ³ o inhibidores aromatasa |
| 3ª Línea | • Progestágenos ⁴ | • Progestágenos |

(¹) Castración médica con análogos de la LH-RH (goserelina).

(²) Letrozol 2,5 mg/día v/o, anastrozol 1 mg/día v/o, exemestano 25 mg/día v/o.

(³) En caso de tamoxifeno de 1ª línea se administrará letrozol de segunda.

(⁴) Acetato de megestrol 160 mg/día v/o



Figura 1: Pacientes cáncer mama metastásico: terapia secuencial óptima (si no se dispone de un ensayo clínico específico)

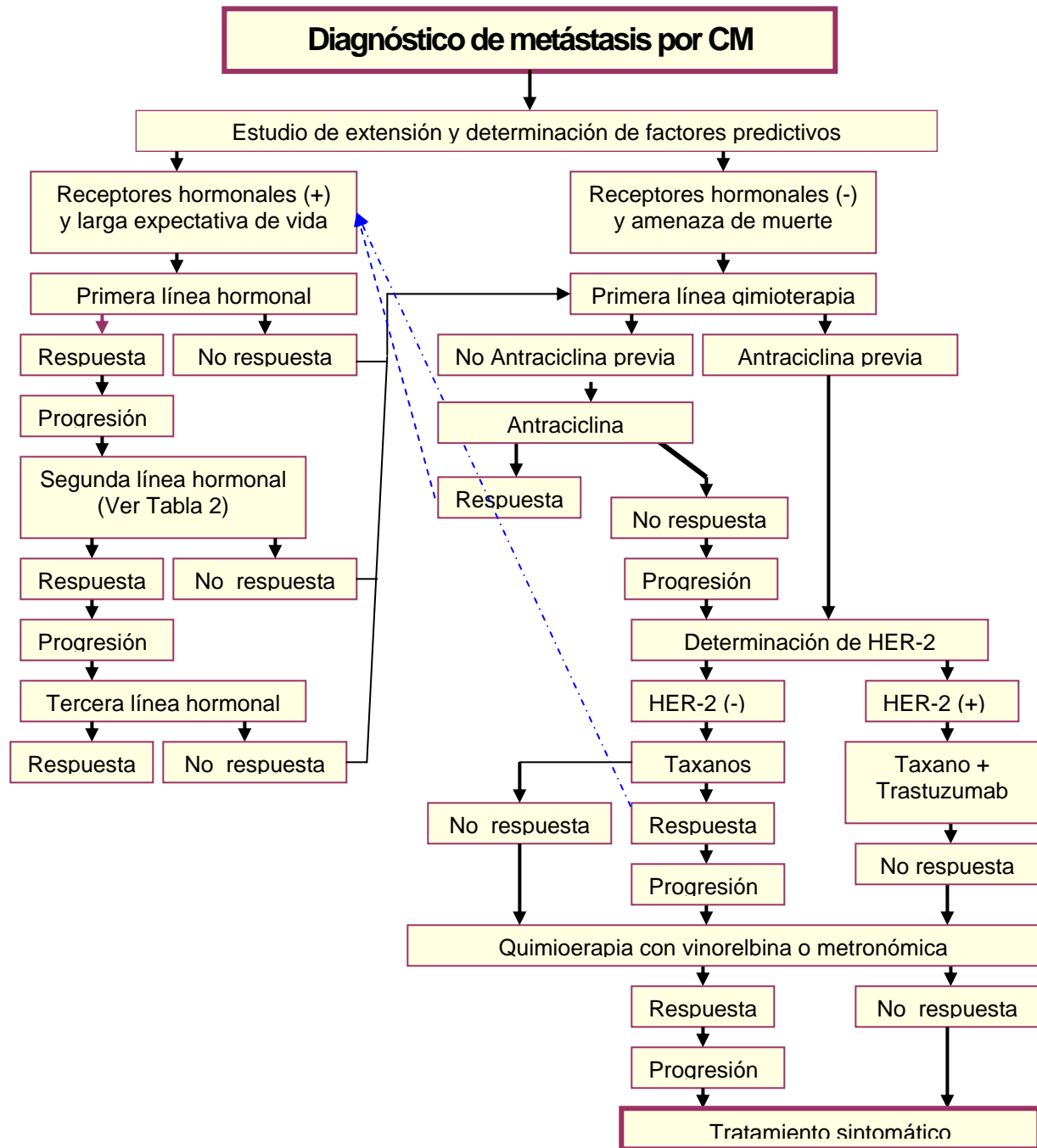


Tabla 5: tratamientos sistémicos en pacientes con cáncer de mama

| Esquema de quimioterapia | Dosis | Vía de administración | Modo de administración | Ciclos |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|----------------|
| AC | | | | |
| Doxorrubicina | 60 mg/m ² /d | IV | D 1 | Cada 3 semanas |
| Ciclofosfamida | 600 mg/m ² /d | IV | D 1 | |
| CMF | | | | |
| Ciclofosfamida | 600 mg/m ² /d | IV | D 1 y 8 | Cada 4 semanas |
| Methotrexate | 40 mg/m ² /d | IV | D 1 y 8 | |
| 5-Fluouracilo | 600 mg/m ² /d | IV | D 1 y 8 | |
| DP | | | | |
| Docetaxel | 70 mg/m ² /d | IV (1 h infus) | D 1 | Cada 3 semanas |
| Carboplatino | 350 mg/m ² /d | IV (2 h infus) | D 1 | |
| Cisplatino | 70 mg/m ² /d | IV (1 h infus) | D 1 | |
| PP | | | | |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² /d | IV (3 h infus) | D 1 | Cada 3 semanas |
| Carboplatino | 350 mg/m ² /d | IV (2 h infus) | D 1 | |
| Cisplatino | 70 mg/m ² /d | IV (1 h infus) | D 1 | |
| VC | | | | |
| Vinorelbina | 25 mg/m ² /d | IV (20 min-1 h) | D 1 y 8 | Cada 3 semanas |
| Capecitabina | 1200 mg/m ² /d | Oral (2 v/d) | D 1-14 | |
| CM | | | | |
| Ciclofosfamida | 50 mg | Oral (1 v/d) | D 1-5/semana | (metronó mica) |
| Methotrexate | 2,5 mg | Oral (2 v/d) | D 1 y 2/semanal | |
| XEL (Capecitabina) | 2500 mg/ m ² /d | Oral (2 v/d) | D 1-14 | |
| HER | | | | |
| Trastuzumab | 8 mg/kg | IV (90 min infus) | D 1 (dosis carga) | Cada 3 semanas |
| | 4 mg/kg | IV (90 min infus) | dosis mantenim | |
| | | | | |
| PAM pamidronato | 90 mg | IV (2 h infus) | D 1 | C/3 sem |
| ZOL (ác. zoledrónico) | 4 mg | IV (15 min infus) | D 1 | C/3 sem |
| TAM (tamoxifeno) | 20 mg | Oral (1 v/d) | x 5 años | |
| FEM (letrozol) | 2,5 mg | Oral (1 v/d) | x 5 años | |
| MEG acet megestrol | 160 mg | Oral (1 v/d) | | |

Pronóstico

El pronóstico deberá tener en cuenta las características clínicas del tumor primario (sitio de recaída), la terapéutica previa recibida, el volumen tumoral, el estado de los receptores hormonales, así como el tiempo de supervivencia libre de recurrencias, además de los factores pronósticos propios de la paciente (edad, estado menstrual, y el estado general). (Ver **ANEXO # 10**. Índice Pronóstico)

Pacientes con tumores que expresan receptores HER 2/neu

- Son candidatas para tratamiento con trastuzumab las pacientes con expresión del HER 2 por IHQ (3 +) o FISH (+). Aquellos con IHQ (2+)

deberán ser corroborados por método FISH. En pacientes previamente tratadas con antraciclinas o taxanos se recomienda en monoquimioterapia. Si no han sido tratadas con taxanos, se recomienda su asociación con éste. La combinación con otros fármacos está actualmente bajo estudios clínicos.

Uso de bifosfonatos

- ***Indicaciones:*** En aquellas pacientes que reciben QTP u HTP con:
 - ⊕ Lesiones osteolíticas visibles a la radiografía estándar
 - ⊕ Lesiones visibles a la gammagrafía ósea o TC/RMN y en hipercalcemia.
- ***Fármacos y dosis***
 - ⊕ ***Pamidronato:*** 90 mg EV cada 21/28 días en infusión de 2 horas.
 - ⊕ ***Ácido zoledrónico:*** 4 mg EV cada 21/28 días en infusión de 15 min.
- ***Duración:*** Se aconseja hasta 24 meses, sin embargo, si existe una mejoría de la paciente y estabilización de las lesiones sin empeoramiento del estado general puede continuarse hasta progresión de la enfermedad.

Evaluación de respuesta

Es recomendada luego de tres meses de tratamiento hormonal o de dos o tres ciclos de QTP por evaluación clínica, evaluación de síntomas subjetivos, exámenes hematológicos, imagenológicos (los que inicialmente estaban patológicos). El marcador tumoral CA-15,3 puede ayudar en el monitoreo de la respuesta, pero no deberá ser usado como único determinante para la decisión de tratamiento.

Seguimiento

- Examen físico/interrogatorio: cada 2 meses, durante los 2 primeros años. Cada 4 meses hasta los 5 años y posteriormente semestral.
- Ofrecer educación a la paciente con respecto a los síntomas de recurrencias y el auto-examen de mama (AEM) mensual.
- Realizar Mx a los 6 meses de finalizado el tratamiento con radiaciones ionizantes a las pacientes que se le realizó cirugía conservadora y después Mx anual. Al resto de las pacientes, anual.
- Coordinación de cuidados (con otros grupos de trabajo, instituciones, etc.).
- Los exámenes complementarios estarán indicados de acuerdo a los órganos comprometidos en la enfermedad metastásica, así como la periodicidad de éstos serán determinadas por el médico de asistencia. Solo se realizará CA 15,3 en aquellos casos que inicialmente tengan valores elevados al inicio del tratamiento.
- La paciente debe tener la certeza de que podrá consultar con el equipo de asistencia, cualquier inquietud acerca de su enfermedad o tratamiento.

Toda paciente en estadio metastásico se le brindará la posibilidad de participar en los ensayos clínicos en curso.

Toda paciente diagnosticada y/o tratada en el servicio de Oncología del HHA con APF de CM que tengan criterios de alto y moderado riesgo de CM familiar deberá ser remitida a la unidad de consejo genético.

EVALUACIÓN Y CONTROL

| Indicadores de estructura y proceso | Bueno% | Regular% | Malo% |
|---|---------------|-----------------|--------------|
| Porcentaje de pacientes diagnosticadas en el centro que son vistas en Consulta Central de Cáncer de Mama | > 98 | 95-98 | < 95 |
| Porcentaje de pacientes con criterios de CM hereditario/familiar en Unidad de Consejo Genético | > 95 | 90-95 | < 90 |
| Porcentaje de pacientes con confirmación cito/histológica pre-operatoria | > 95 | 90-95 | < 90 |
| Porcentaje de pacientes con criterios de CM que son vistos en Consulta Central antes de 15 días desde la primera consulta en el centro. | > 90 | 80-90 | < 80 |
| Porcentaje de pacientes con CM que se le realiza cirugía conservadora | > 50 | 30-50 | < 30 |
| Porcentaje de pacientes con CM operable que comienzan QTP antes de los 21 días luego de la intervención quirúrgica | > 85 | 75-85 | < 75 |
| Porcentaje de pacientes con CM con criterios de QTP con esquemas acorde a las guías de práctica clínica | > 90 | 80-90 | < 80 |
| Porcentaje de pacientes con CM con criterios de RTP con metodología acorde a las guías de práctica clínica | > 90 | 80-90 | < 80 |
| Porcentaje de pacientes con CM operable con criterios de RTP que comienzan RTP antes de los 6 meses de operado | > 90 | 80-90 | < 80 |
| Porcentaje de pacientes con RH (+) con HTP | > 95 | 90-95 | < 90 |
| Porcentaje de pacientes con RH (-) con QT | > 90 | 80-90 | < 80 |
| % pacientes (CM operable) con recidiva regional | < 10 | 10-15 | > 15 |
| % pacientes con Mx anual en el seguimiento | > 95 | 90-95 | < 90 |
| % Porcentaje de pacientes perdidos de seguimiento | < 5 | 5-10 | > 10 |
| Porcentaje de pacientes incluidos en EC | > 30 | 20-30 | < 20 |
| Indicadores de resultados | Bueno | Regular | Malo |
| % de supervivencia global a 5 años | | | |
| Etapa I | > 95 | 90-95 | < 90 |
| Etapa II | > 80 | 70-80 | < 70 |
| Etapa III | > 60 | 50-60 | < 50 |

| | | | |
|---|------|-------|------|
| Etapa IV | > 20 | 15-20 | < 15 |
| Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a 5 años | | | |
| Etapa I | > 90 | 85-90 | < 85 |
| Etapa II | > 65 | 55-65 | < 55 |
| Etapa IIIa | > 55 | 40-55 | < 40 |
| Etapa IIIb | > 50 | 35-50 | < 35 |
| % de supervivencia global a 5 años | | | |
| Ganglios Positivos | > 75 | 65-75 | < 65 |
| Ganglios Negativos | > 90 | 80-90 | < 80 |
| Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a 5 años | | | |
| Ganglios Positivos | > 65 | 55-65 | < 55 |
| Ganglios Negativos | > 85 | 75-85 | < 75 |
| Porcentaje de respuestas completas clínicas en Etapa III | > 15 | 10-15 | < 10 |
| Porcentaje de respuestas globales clínicas en Etapa III | > 65 | 55-65 | < 55 |
| Porcentaje de respuestas completas patológicas en Etapa III | > 10 | 7-10 | < 7 |
| Porcentaje de pacientes (CM operable) con recidiva local en cicatriz quirúrgica | < 10 | 10-15 | >15 |
| Porcentaje de pacientes tratados con QTP con complicaciones que conlleven a suspensión de quimioterapia | < 10 | 10-15 | >15 |
| Porcentaje de pacientes tratados con RTP con complicaciones que conlleven a suspensión de total de radioterapia | < 5 | 5-10 | >10 |

Información a pacientes y familiares

Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, así como de los efectos secundarios y secuelas de los tratamientos empleados, así como en la rehabilitación. A los pacientes se le deberán realizar diversos procedimientos terapéuticos del tipo farmacológico o no farmacológico, los cuales serán explicados inicialmente o cuando haya que realizar algún cambio en la terapéutica. Se le deberá realizar un consentimiento informado por escrito al inicio del tratamiento, sea quirúrgico o quimioterápico (según lo requiera el caso). (Ver Anexo). Se confeccionará un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de las complicaciones.

Bibliografía

1. Aapro MS. Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer: A Review of Key Findings from the 7th International Conference, St. Gallen. The Oncologist 6:376-85, 2001.
2. Adjuvant therapy or breast cancer. NIH Consensus Statement 2000 November 1-3:17:1-23 (http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm)

3. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 355:1869-74, 2000.
4. Bobo JK, Lee NC, Thames SF: Findings from 752081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *Journal of the National Cancer Institute* 92(12): 971-976, 2000.
5. Bryant J, Land S, Allred C, et al. DCIS: NSABP evidence from randomized trials. *Breast* 12:S9 (suppl 1, abstr S24), 2003.
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trial. *Lancet* 355:1757-70, 2000.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber R, et al. Meeting Highlights: update International Expert Consensus Panel on the primary therapy of early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 21(17), 2003.
16. Protocollo FONCAM: I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, Firenze; 2001.
17. Recommendations ESMO for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer. (<http://www.esmo.org>) Accessed: June 15, 2004.
18. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 19(5): 1539-1569, 2001.
19. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *Journal of the National Cancer Institute* 92(14): 1143-1150, 2000.
20. Weiss RB, Rifkin RM, Steward FM, et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet* 355:999-1003, 2000.
21. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *Journal of National Cancer Institute*, vol. 94, n° 15: 1143-1150, 2002.