GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL PARAGUAY
PARAGUÁI TESÁI HA TEKO PORÃVE MOTENONDEHA
INSTITUTO DE PREVISIÓN SOCIAL PARAGUAY
GRUPO SAN ROQUE
C/Can

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

GRUPO MULTIDISCIPLINARIO DESARROLADOR DE LA GUÍA

RENE LANDÓ, Oncología Médica, Hospital de Clínicas y Centro Médico La Costa
MARÍA LAURA PAREDES, Oncología Médica, Instituto de Previsión Social
GUADALUPE CENTURIÓN, Radiología, Centro Médico La Costa
ROBERTO LÓPEZ FERNÁNDEZ, Mastología, Centro Médico La Costa
VALERIA SANABRIA ZUZULICH, Mastología, Hospital de Clínicas (Coordinadora)
PATRICIA MARTÍNEZ, Mastología, Hospital de Clínicas
SANDRA CATALDI, Mastología, Instituto de Previsión Social
MARÍA LUISA CABAÑAS, Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Cáncer
JUDITH OERTELL, Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas
CHRISTIAN CAMPI, Medicina y Cuidados Paliativos, Instituto de Previsión Social
LETICIA VIANA, Medicina y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional del Cáncer
MARÍA JOSÉ ÁVILA, Mastología, Instituto Nacional del Cáncer
HUGO BOGGINO, Anatomía Patológica, Pat-Lab (Laboratorio privado)
CINTHIA GAUNA, Oncología Médica, Instituto de Previsión Social
MIGUEL AGÜERO, Oncología Médica, Instituto Nacional del Cáncer
DIEGO GIMÉNEZ, Radioterapia, Centro Médico La Costa

FICHA CATALOGRÁFICA

La presente publicación es el resultado de un proceso participativo e intersectorial liderado por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Está autorizada la reproducción y divulgación del contenido de este material a través de cualquier medio, siempre y cuando se cite la fuente:

Edición: Lic. Sandra Villalba
Diseño: Studio Conrads, Paraguay www.studioconrads.com
Impresión: Maker S.A. (Campos Cervera 4565 casi Legión Civil Extranjera, Asunción - Paraguay)
Tirada: 20 ejemplares
Es propiedad del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Marzo, 2022
Asunción, Paraguay
ISBN: 978-99925-298-6-7

COLABORADORES
MARINA ARNAL, Medicina Nuclear, Centro Médico La Costa (REVITA)
EVA LEZCANO, Oncología médica, Instituto de Previsión Social
ALICIA POMATA, Anatomopatóloga, Programa Nacional del Control del Cáncer (MSPBS)

Apoyo Metodológico:
Dr. Francisco Escobar, Médico (Cali, Colombia)

Revisión internacional:
Dra. Lucia Delgado, Oncóloga Médica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

City Cancer Challenge Foundation (C/Can) apoya a ciudades de todo el mundo en su labor para mejorar el acceso a una atención oncológica equitativa y de calidad. Desde su lanzamiento en 2017 por la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC), C/Can ha desarrollado un nuevo modelo para abordar el acceso a la atención del cáncer que, por primera vez, aprovecha la ciudad como un habilitador clave en la respuesta de los sistemas de salud en cáncer. Asunción fue la segunda ciudad en sumarse a esta iniciativa buscando responder a la necesidad urgente de reducir las desigualdades en el acceso a la atención y tratamiento de calidad para el cáncer, mediante la creación de un movimiento colectivo de socios multisectoriales, involucrando a todas las partes interesadas relevantes en el diseño, planificación e implementación de soluciones para el manejo del cáncer. Bajo el marco de colaboración de C/Can, la ciudad estableció un comité ejecutivo multisectorial local para liderar el proceso que incluyó, además, la evaluación de las necesidades de atención de cáncer en toda la ciudad y el análisis de las soluciones potenciales que se deben desarrollar para posteriormente priorizar las acciones más urgentes que produzcan el mayor impacto y valor para mejorar la calidad de la atención y el manejo de los pacientes con cáncer. La Fundación RENACI en carácter de contraparte nacional participo para la gestión de los proyectos C/Can – Asunción desde mayo de 2020, en razón de que es una organización no gubernamental sin fines de lucro cuya misión se encuentra alineada a los fines del Proyecto C/Can.

Este documento "Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama" se desarrolla dentro del Convenio Marco entre las siguientes instituciones MSPBS-FCM-UNA y CCAN. Asimismo, para la redacción de esta guía se realizó el taller de Validación llevándose a cabo el 17 de diciembre de 2019.

INTRODUCCIÓN

Cada año en América Latina, más de 200,000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama, y casi 53,000 fallecen a causa de esta enfermedad[1]. Si las tendencias actuales continúan, para el año 2030, se prevé un aumento importante de la incidencia y de la mortalidad por esta causa[2]. En Paraguay según estadísticas del MSP y BS en 2018 se diagnosticaron aproximadamente 1600 nuevos casos y 538 muertes. La Dirección de General de Información Estratégica de la Salud, publicó en 2019 los Indicadores Básicos de Salud del año 2018 donde la mortalidad por cáncer de mama fue mayor que la mortalidad por cáncer de cuello uterino[1]. Por otro lado, la Dirección de vigilancia de Enfermedades No Transmisibles del MSP y BS en su Boletín No.3 del 2019 mostró que la mortalidad por cáncer en mujeres en el 2017 fue del 17,6%, siendo la muerte por cáncer de mama la más frecuente[2]. Por datos recolectados por la Sociedad Paraguaya de Mastología, y que no están basados aún en un Registro de Cáncer, en el 2019 se encontró que el diagnóstico es más frecuente entre los 52 y 54 años, y que se realiza en los estadios II y III mayormente. Los subtipos receptor hormonal positivos, HER2 negativos son los más frecuentes, predominando sobre los subtipos Triple negativos o HER2 positivo.

Si bien, el Registro de Cáncer de Base Poblacional RCBP fue creado mediante la Resolución Ministerial n°97/17 en el año 2017, ha sido implementado efectivamente desde el año 2019 y ha iniciado la recolección de primeros datos en julio del 2020, bajo el liderazgo de la Dirección de Enfermedades No Transmisibles dependiente de la Dirección General de Vigilancia de la Salud del Ministerio de Salud Pública. Por lo tanto, para la elaboración de esta guía, no hemos contado con datos estadísticos nacionales del cáncer de mama.

La detección y tratamiento temprano junto con los avances terapéuticos ha resultado en una mayor supervivencia para las mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, muchos países de América Latina y el Caribe continúan teniendo un acceso limitado a estas intervenciones y la supervivencia es mucho menor a la observada en los países con acceso apropiado a las mismas. En efecto, mientras que la sobrevida a 5 años del diagnóstico ronda el 70% en los países de América Latina, alcanza el 80-90% en los países de altos ingresos[2].

En los últimos 10 años las mejoras en las técnicas quirúrgicas, el desarrollo de la biología molecular con nuevos fármacos diana específicos, radiosensibilizadores y radioprotectores y en el campo de la Oncología Radioterá-

[a]Comunicación oral de reunión clínica de la Sociedad Paraguaya de Mastología (octubre 2019)

pica todo el avance tecnológico en los sistemas de inmovilización, simulación virtual y planificación tridimensional, radioterapia adaptada y las múltiples formas de radioterapia guiada por la imagen explican también la reducción observada en la mortalidad por cáncer mamario.

Asimismo, el manejo multidisciplinario contribuye a reducir la mortalidad por cáncer de mama. En un estudio reciente, se estimó en un 18% la reducción de la mortalidad atribuible al manejo multidisciplinario, el cual también redujo las diferencias en sobrevida entre los hospitales[3]. El comité de tumores en general es el espacio donde todos los especialistas implicados en el diagnóstico y tratamiento del paciente oncológico confluyen para analizar cada caso de manera individualizada. Esto supone una ventaja para los pacientes con cáncer dado que las decisiones diagnósticas y terapéuticas están consensuadas por todos los especialistas que intervienen en el proceso.

En los comités multidisiciplinarios de cáncer mamario, por ejemplo, se incluyen radiólogos, patólogos, cirujanos mastólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas, especialistas en medicina y cuidados paliativos, psico-oncólogos, nutricionista, genetista, enfermera oncológica, gestora de casos, kinesiólogos y fisioterapeutas, entre otros.

El mayor beneficio para las pacientes radica en poder ofrecerles tratamientos más apropiados gracias al análisis común y particularizado de cada uno de los pacientes, tomando en cuenta las recomendaciones y protocolos considerados estándar. En resumen, podríamos decir que los comités de tumores suponen un seguro para los pacientes y su existencia es obligada en los centros oncológicos de referencia.

Ante la creciente demanda y la necesidad de contar con recomendaciones terapéuticas basadas en evidencia y adaptadas al contexto de recursos, nos abocamos al desarrollo de esta guía en un contexto de trabajo multisectorial y multidisciplinario propiciado por el Convenio CCAN-MSPyBS-FCM-UNA.

La presente guía surge también como una necesidad de unificar criterios en las recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer de mama, **con un enfoque multidisciplinario e identificando las recomendaciones con valor clínico**. Este último toma en cuenta la magnitud del beneficio clínico, la toxicidad y el costo.

Por todo ello, se ha realizado un análisis crítico de guías de práctica clínica de referencia, identificando aquellas recomendaciones con valor agregado respecto a alternativas de menor costo, reduciendo indicaciones sin valor clínico significativo y estableciendo claramente lo que se considera básico para asegurar una atención de calidad.

OBJETIVOS

- Proporcionar recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y cuidados paliativos del cáncer de mama, basadas en el valor clínico de las alternativas disponibles y adaptadas al contexto de recursos, estableciendo lo que se considera básico para la detección temprana y la atención de pacientes con cáncer de mama.

- Unificar criterios sobre las acciones destinadas al control del cáncer de mama garantizando la calidad y buenas prácticas.

- Establecer la importancia del equipo multidisciplinario en el tratamiento integral del paciente con cáncer de mama.

- Incluir recomendaciones para situaciones especiales: carcinoma ductal in situ, enfermedad de Paget, cáncer de mama y embarazo, cáncer de mama en el hombre.

GLOSARIO

AEM	Autoexamen de mamas Toda punción debe ser bajo eco Biopsia por punción = TruCut o core – histología
BGC	Biopsia de ganglio centinela
CDIS	Carcinoma ductal *in situ*
CLIS	Carcinoma lobulillar *in situ*
FA	Fosfatasa alcalina
GC	Ganglio centinela
HDA	Hiperplasia ductal atipica
HMG	Hemograma
HT	Hormonoterapia
IRM	Resonancia magnetica
MRM	Mastectomia radical modificada
NA	Neoadyuvancia
PET CT	Tomografía con emisión de positrones
QX	Quirúrgico
RT	Radioterapia
TAC	Tomografía axial computarizada
VAG	Vaciamiento ganglionar axilar

METODOLOGÍA

En el marco de la iniciativa de C/CAN para el desarrollo de guías de práctica clínica para el manejo del cáncer de mama, adaptadas a los recursos, se propusieron los siguientes pasos para llevar a cabo el desarrollo de la presente guía:

1) Designación de un Coordinador para el desarrollo de la Guía.
2) Conformación de un grupo de desarrollo de la guía, el cual involucró expertos en:
   a. Mastología
   b. Oncología Radioterápica
   c. Oncología Médica
   d. Radiología y Medicina Nuclear
   e. Anatomo-Patólogos
   f. Especialista en Medicina y Cuidados Paliativos.
3) Invitación a las sociedades científicas locales.
4) Definición de la estrategia de búsqueda, incluyendo la búsqueda de Guías Practicas Clínicas GPC
5) Análisis crítico de las GPC identificadas.
6) Adaptación de las recomendaciones con alto grado de evidencia y fuerza de recomendación pero que implican recursos no disponibles en todas las instituciones y para todos los pacientes
7) Revisión externa por pares de la ciudad para validación de la Guía de Manejo preliminar y reformulación de las recomendaciones por consenso.
8) Revisión externa por pares internacionales.
9) Reformulación y aprobación de la Guía por las autoridades locales y nacionales.

En términos generales, la metodología para el proceso de desarrollo de la guía consistió una revisión de la literatura por parte de los expertos temáticos (Grupo Desarrollador) que permitieron identificar las guías internacionales reconocidas, seleccionar las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento basadas en alto nivel de evidencia científica y adaptarlas a las características de nuestra población, los recursos disponibles y el acceso a los mismos. Así, las recomendaciones realizadas en el presente documento reflejan un ejercicio juicioso y constructivo que fomenta la atención de la mejor calidad posible, basada en la mejor evidencia disponible, y ajustada a las necesidades en salud de la población oncológica y al contexto de recursos.

Se revisaron las siguientes guías:

- Breast Cancer y Breast Cancer Screening and diagnostic NCCN Guidelines[3,4]
- MOC Brasil. Manual de Oncologia Clinica de Brasil 2021[5]
- Invasive Breast Cancer, Enhanced Resources V2.2018 NCCN Guidelines[6]
- Guías Clínicas SEOM – SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica[7]
- 5th ESO-ESMO International Consensus Guideline for Advanced Breast Cancer (ABC 5)[8]
- ESMO Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[9]

TABLA DE CONTENIDO

GRUPO MULTIDISCIPLINARIO DESARROLADOR DE LA GUIA 03
COLABORADORES 05
INTRODUCCIÓN 08
OBJETIVOS 10
GLOSARIO 11
METODOLOGÍA 12
TABLA DE CONTENIDO 14

1. DIAGNÓSTICO **17**
1.1. Evaluación en consultorio 22
1.2. Mujer asintomática con riesgo promedio o riesgo incrementado moderado 22
1.3. Mujer asintomáticas con riesgo alto 22
1.4. Mujer sintomática con masa palpable 23
1.5. Manejo después de biopsia por punción 25
1.6. Manejo después de biopsia quirúrgica 25
1.7. Manejo después de cito-punción evacuadora de quiste 25
1.8. Mujer sintomática con secreción por pezón sin masa palpable 26
1.9. Mujer con masa axilar 26
1.10. Diagnóstico de cáncer mamario. 27
1.11. Recomendaciones al momento del diagnóstico de cáncer de mama. 27
1.12. Recomendaciones especiales para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama 28
1.12.1. Preservación de fertilidad y control prenatal 28
1.12.2. Apoyo nutricional 28
1.12.3. Apoyo psicológico 29
1.12.4. Consejería genética 29

2. ESTADIFICACION. ESTUDIOS DE EXTENSION POR ESTADIOS **31**
2.1. Estadificacion 31
2.2. Estudios de extensión por estadios para el carcinoma infiltrante 32

3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA **33**
3.1. Consideraciones en la cirugía mamaria 34
3.2. Consideraciones en la cirugía axilar 35
3.3. Manejo quirúrgico de recaída loco-regional 40
3.4. Tratamiento quirúrgico de la mama en estadio IV 41

4. RADIOTERAPIA **42**

5. MANEJO INTEGRAL DEL CÁNCER DE MAMA POR ESTADIOS **45**
5.1. Como evaluar el riesgo de cada paciente 45
5.2. Manejo multidisciplinario del cáncer de mama por estadios TNM 47
- Cáncer de mama estadio I A y I B 47
- Cáncer de mama estadio IIA-IIB 51
- Cáncer de mama estadio III 55
- Cáncer de mama estadio IV(M1) y/o recurrencia local/regional irresecable 59

6. TRATAMIENTO SISTÉMICO: QUIMIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA **63**
6.1. Esquema de quimioterapia 63
6.1.1. Neo adyuvancia luminal her-2 negativo 63
6.1.2. Neo adyuvancia triple negativo 64
6.1.3. Neo adyuvancia en her-2 positivo (incluyendo receptor hormonal positivo) 65
6.1.4. Adyuvancia her-2 negativo (receptor hormonal positivo-her2 negativo y triple negativos) 68
6.1.5. Adyuvancia en HER-2 positivo sin neo adyuvancia previa 70
6.1.6. Adyuvancia en HER-2 positivo con neo adyuvancia previa 72
6.1.7. Quimioterapia en cáncer de mama metastásico HER-2 negativo 72
6.1.8. Quimioterapia en cáncer de mama metastásico HER-2 positivo 75
6.2. Hormonoterapia 77

7. SEGUIMIENTO **79**
7.1. Seguimiento en pacientes no metastásicas 79
7.2. Seguimiento de la paciente metastásica 80

8. ANATOMÍA PATOLÓGICA **82**
8.1. FASE PRE ANALÍTICA 82
8.1.1. Principios generales 82
8.1.2. Hoja de pedido de patología 82
8.1.3. Manejo del espécimen en sala de cirugía 83
8.1.4. Manejo de la pieza quirúrgica en el laboratorio de patología 85
8.2. FASE ANALÍTICA 92
8.2.1. Datos que debe contener el informe histopatológico 92
8.2.2. Datos de la macroscopía 92
8.2.3. Datos de la microscopía 93
8.2.4. Resultado de los biomarcadores estudiados por inmunohistoquímica 96

8.2.5. Resultado de los biomarcadores estudiados por hibridación in situ 97

9. SITUACIONES ESPECIALES EN CÁNCER DE MAMA **99**
9.1. Manejo del carcinoma ductal in situ (DCIS) 99
9.2. Enfermedad de Paget 100
9.3. Cáncer de mama en el hombre 101
9.4. Cáncer de mama y embarazo 102

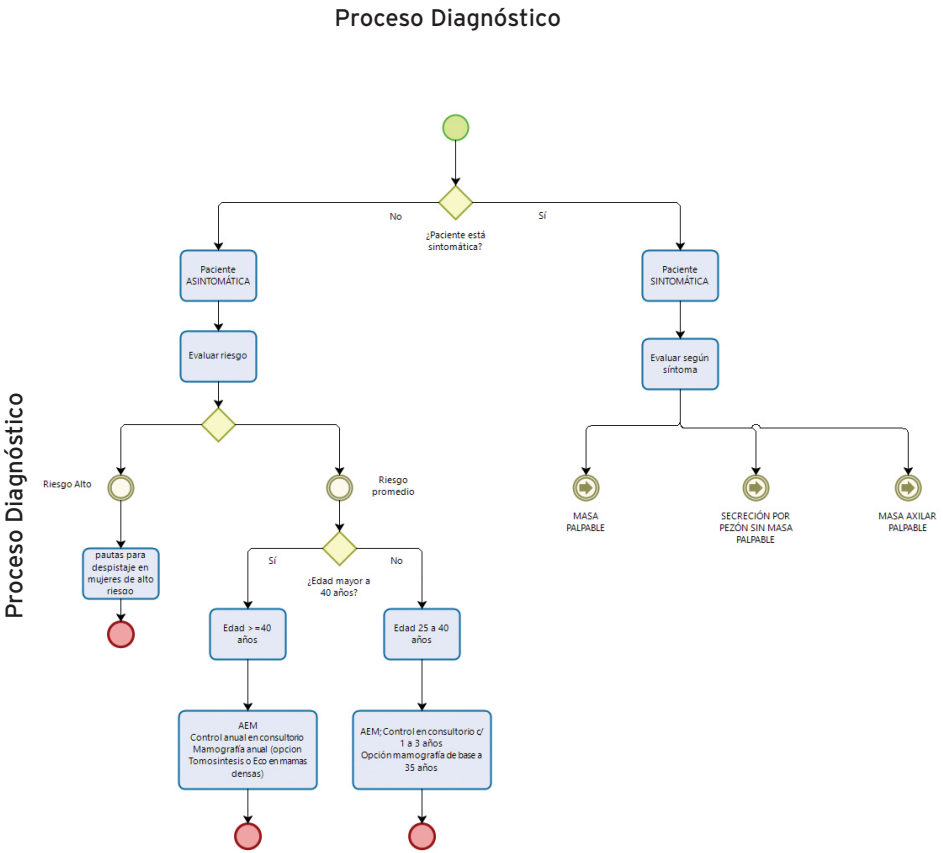
10. CUIDADOS PALIATIVOS **104**
¿Que son los cuidados paliativos? 104
10.1. Control de síntomas 105
10.2. Síndrome de vena cava superior 108
10.3. Náuseas y vómito 108
10.4. Metástasis cutáneas 110
10.5. Disnea 110
10.6. Síndrome de compresión medular 112
10.7. Hipercalcemia 112
10.8. Linfedema 113
10.9. Convulsiones 113

11. PLAN DE IMPLEMENTACION Y PLAN DE ACTUALIZACIÓN **115**
ANEXO 1: Flujogramas y algoritmos para la toma de decisiones 116
ANEXO 2: Conflicto de intereses Guía de Cáncer de mama 133

12. BIBLIOGRAFÍA **134**

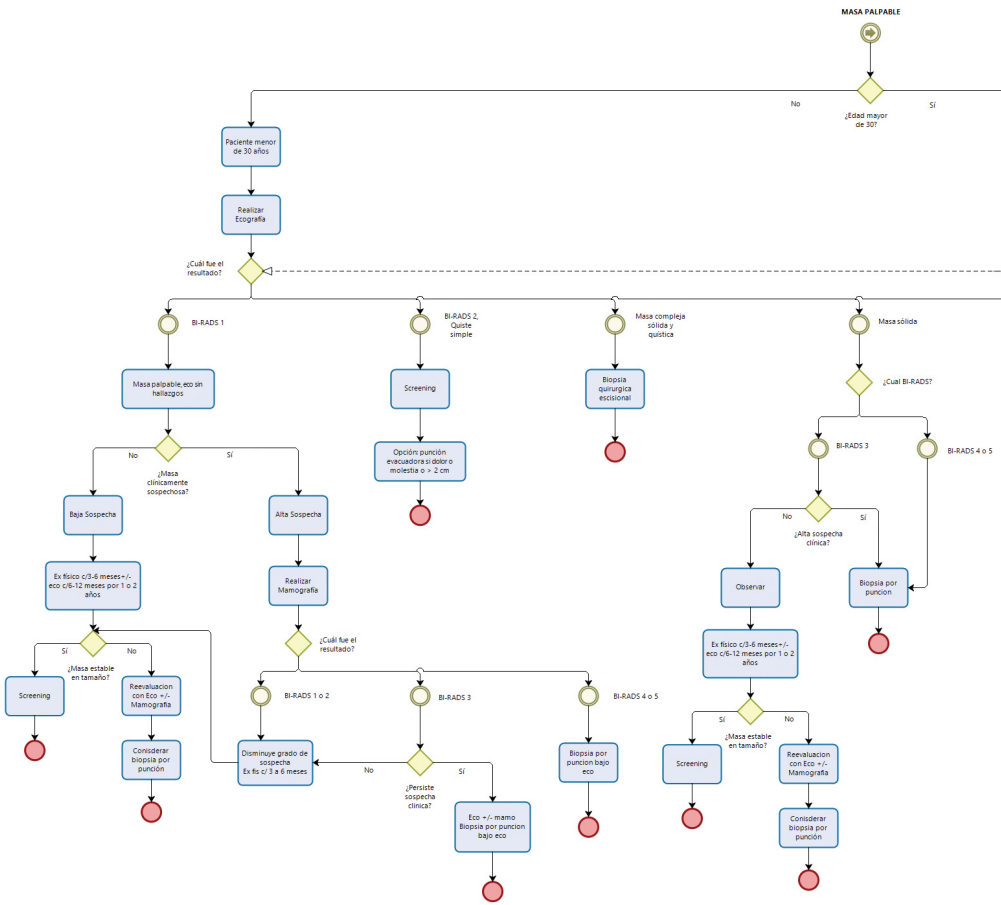
1. DIAGNÓSTICO

FLUJOGRAMA DEL PROCESO DIAGNÓSTICO

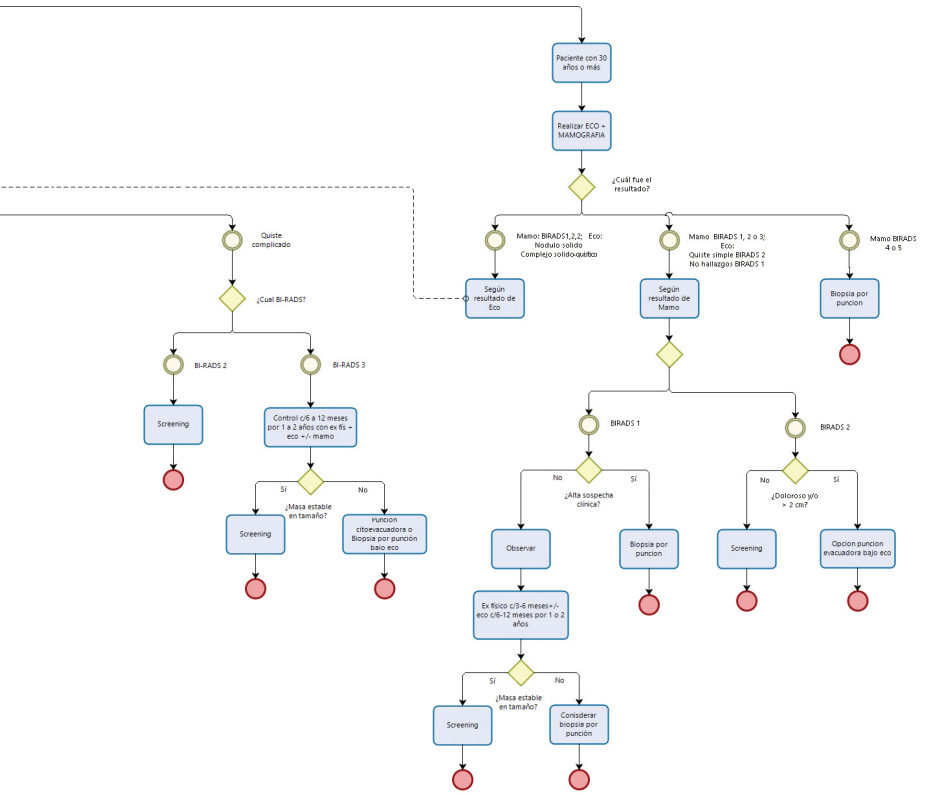


Proceso Diagnóstico

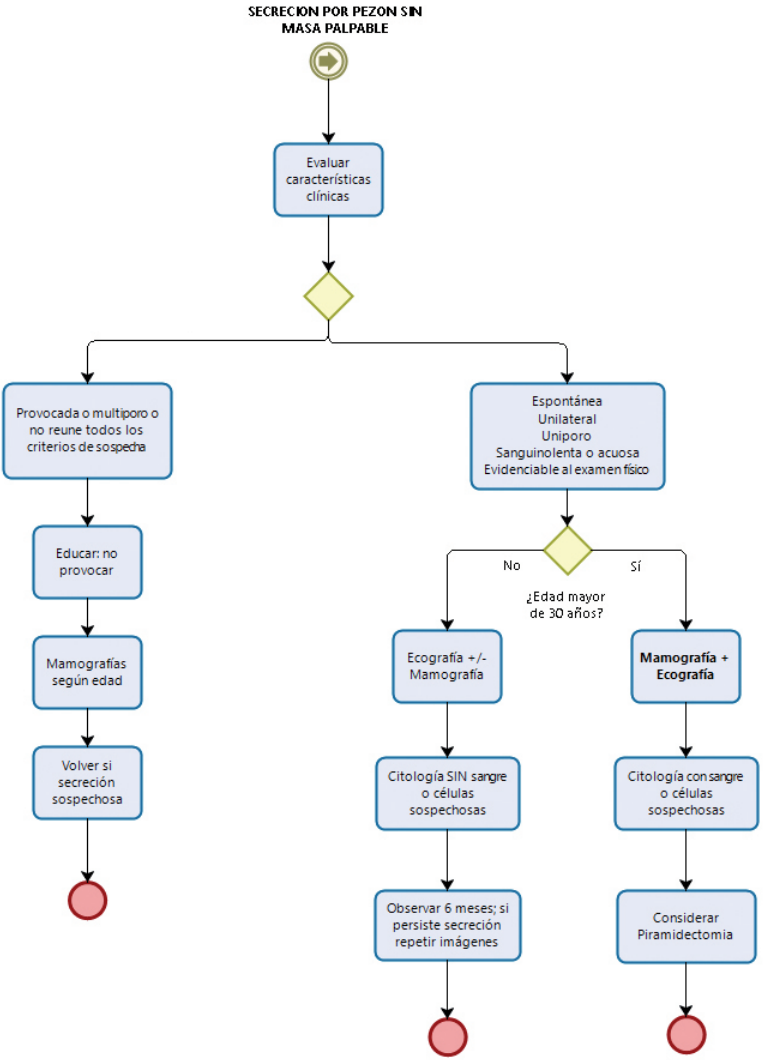
Proceso Diagnóstico



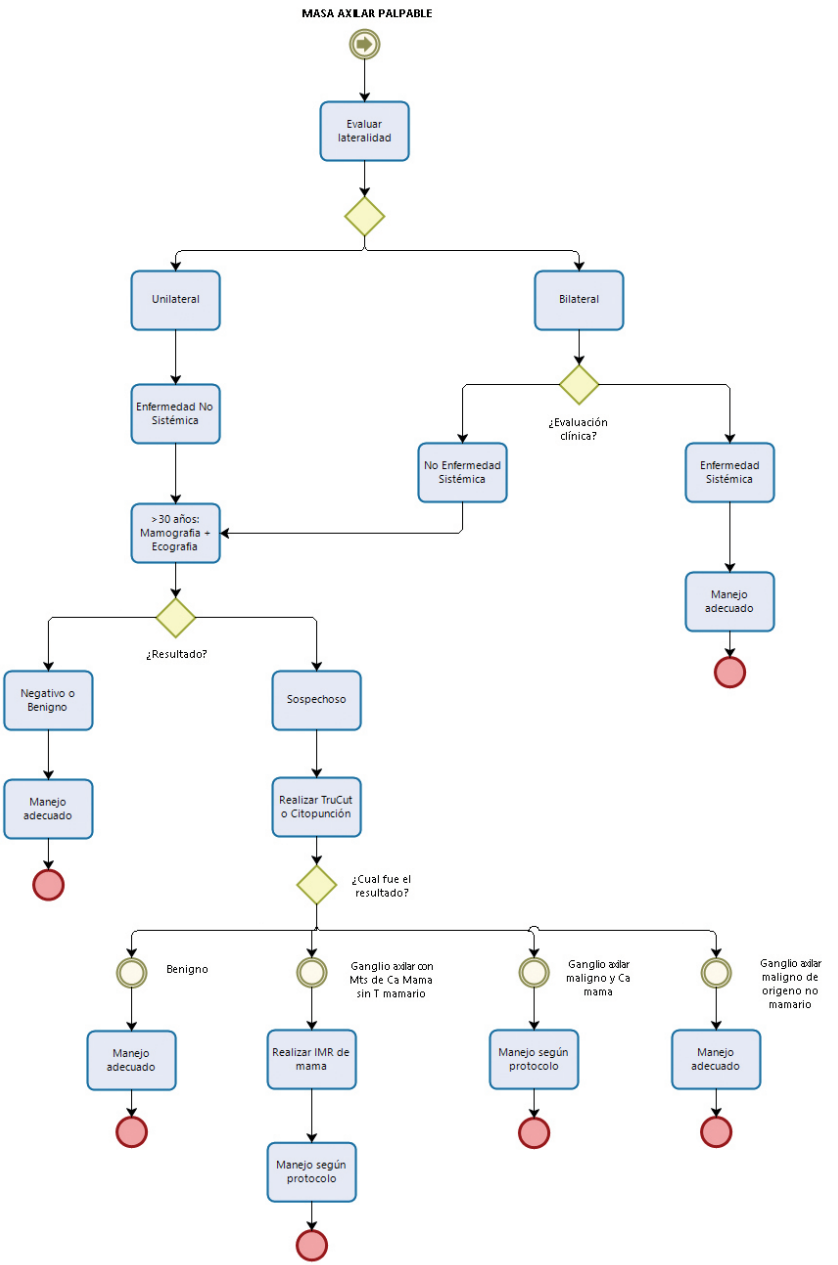
Proceso Diagnóstico



Proceso Diagnóstico



Proceso Diagnóstico



Proceso Diagnóstico

1.1. Evaluación en consultorio

En toda paciente que llega a consulta y se presenta asintomática se debe determinar el nivel individual de riesgo para cáncer mamario, estableciéndose si corresponde al riesgo acumulado promedio (alrededor del 10%), incrementado en forma moderada (10-20%) o alto (>20%).

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama no presentan otro factor de riesgo que el sexo y la edad, siendo su riesgo acumulado, de promedio. Integran el grupo con alto riesgo (riesgo acumulado >20%) las pacientes que presentan algunos de los siguientes:

- Antecedente personal de cáncer de mama. Antecedente de carcinoma lobulillar in situ (CLIS) o de Hiperplasia Ductal Atípica (HDA).
- Antecedente de RT torácica (ej. en manto).
- Riesgo > 20%, según modelos informáticos (Tyrer-Cuzick, BRCAPRO, BOADICEA, etc.).
  Mujer de ≥ 35 años con riesgo ≥ 1.7% en 5 años, según modelo de Gail.
- Antecedentes familiares sugestivas de síndrome de cáncer hereditario.
- Portadora de un gen de susceptibilidad para cáncer mamario (BRCA1, BRCA2 u otros).

1.2. Mujer asintomática con riesgo promedio o riesgo incrementado moderado

Recomendaciones para la detección temprana[3,10].

Edad entre los 25 a 40 años, se recomienda:

- Autoexamen de mamas (AEM): control en consultorio cada 1 a 3 años.
- Opción: mamografía de base a 35 años.

Edad mayor o igual a 40 años, se recomienda:

- AEM.
- Control anual en consultorio.
- Mamografía anual. Como alternativa se podría ofrecer tomosíntesis en aquellas pacientes con mamas densas.
- Ecografía complementaria en pacientes con mamas densas

1.3. Mujer asintomáticas con riesgo alto

Riesgo acumulado mayor al 20%:

Mujeres con historia personal de cáncer mamario, una mutación sospechada o confirmada que se sabe aumenta el riesgo de cáncer de mama como

BRCA 1 o 2, PTEN, TP53 o antecedente de radioterapia torácica entre los 10 y 30 años deben considerarse las recomendaciones específicas[11].

1.4. Mujer sintomática con masa palpable

Es muy importante evaluar el nivel de riesgo de cáncer de mama en la toma de decisiones, sobre todo tomar en cuenta si tiene historia familiar compatible con riesgo genético.

En **mujer sintomática con masa palpable, menor de 30 años**, se recomienda realización de ecografía. Si el resultado es BIRADS 1, y hay baja sospecha, se recomienda realización de examen físico cada 3-6 meses más ecografía cada 6-12 meses, durante 1 a 2 años.

Si el reporte de la ecografía es quiste simple o BIRADS 2, se recomienda realización de tamizaje. Como alternativa se podría ofrecer punción evacuadora según dolor o molestia, o tamaño mayor a 2 cm.

Si el reporte de la ecografía es quiste complicado o BIRADS 3, masa compleja sólida y quística o masa sólida, se ofrece lo siguiente:

- En caso de nódulo sólido, BIRADS 3, con baja sospecha, se recomienda observar con examen físico cada 3-6 meses más ecografía cada 6-12 meses, durante 1 a 2 años. Si la paciente continua estable, se realiza tamizaje.
- En caso de nódulo sólido, BIRADS 3, con alta sospecha clínica, se recomienda realización de biopsia por punción.
- En caso de nódulo sólido, BIRADS 4, se recomienda realización de biopsia por punción. Evaluar la realización de una mamografía previa.
- En caso de masa compleja sólida y quística, se recomienda realización de biopsia quirúrgica escisional (previa mamografia según evaluación).
- En caso de sospecha de quiste complicado, BIRADS 3, se recomienda realizar control cada 6-12 meses por 1 a 2 años con examen físico más ecografía o mamografía. Si se evidencia aumento de tamaño, se recomienda realizar punción citopunción evacuadora de quiste o biopsia por punción. En caso contrario, es decir, que el quiste permanezca estable, se recomienda realizar tamizaje. En caso de sospecha de quiste complicado, BIRADS 2, se recomienda realización de tamizaje.
- En caso de sospecha de quiste complicado, se podría ofrecer como alternativa a lo anterior, la realización de citopunción evacuadora de quiste (si es muy sintomático o para descartar absceso).
- Si el hallazgo corresponde a un BIRADS 4 o 5, se recomienda realizar una mamografía previo a la biopsia[12].

En **mujer sintomática con masa palpable, mayor a 30 años**, se recomienda realizar mamografía en primer lugar, seguida de la ecografía.
Si la mamografía reporta BIRADS 1, 2 o 3 y ecografía con nódulo sólido o complejo solido-quístico, se recomienda:

- En caso de nódulo sólido, BIRADS 3, con baja sospecha, se recomienda observar con examen físico cada 3-6 meses más ecografía cada 6-12 meses, durante 1 a 2 años. Si la paciente continua estable, se realiza tamizaje.
- En caso de nódulo sólido, BIRADS 3, con alta sospecha clínica, se recomienda realización de biopsia por punción.
- En caso de nódulo sólido, BIRADS 4, se recomienda realización de biopsia por punción.
- En caso de masa compleja sólida y quística, se recomienda realización de biopsia quirúrgica escisional.
- En caso de sospecha de quiste complicado, BIRADS 3, se recomienda realizar control cada 6-12 meses por 1 a 2 años con examen físico más ecografía o mamografía. Si se evidencia aumento de tamaño, se recomienda realizar punción citopunción evacuadora de quiste o biopsia por punción. En caso contrario, es decir, que el quiste permanezca estable, se recomienda realizar tamizaje.
- En caso de sospecha de quiste complicado, BIRADS 2, se recomienda realización de tamizaje. En caso de sospecha de quiste complicado, se podría ofrecer como alternativa a lo anterior, la realización de citopunción evacuadora de quiste (si es muy sintomático o para descartar absceso).

Si la mamografía reporta BIRADS 1, 2 o 3 y la ecografía evidencia un quiste simple BIRADS 2 o sin hallazgos BIRADS 1, se recomienda:

- En caso de quiste simple BIRADS 2, asintomático y de menor a 2 cm, se recomienda realizar tamizaje.
- En caso de quiste simple BIRADS 2, doloroso y/o mayor a 2 cm, se sugiere punción evacuadora bajo ecografía.
- En caso de BIRADS 1, con baja sospecha clínica, se recomienda observar con examen físico cada 3-6 meses más ecografía cada 6-12 meses, durante 1 a 2 años. Si se evidencia aumento de tamaño o aumenta la sospecha clínica, se recomienda realizar biopsia por punción bajo eco. En caso de que permanezca estable, se recomienda realizar tamizaje.
- En caso de BIRADS 1 clínicamente sospechoso, se recomienda realizar biopsia por punción bajo ecografía Si la mamografía reporta un hallazgo BIRADS 4 o 5 se recomienda la biopsia por punción[12].

1.5. Manejo después de biopsia por punción

Si el resultado es benigno, imagen concordante, se recomienda realizar los controles recomendados para la detección temprana (examen físico +/- ecografía +/- mamografía) cada 6 meses por 1 año. Si continúa estable, se recomienda realizar los controles recomendados para la detección temprana. Por otro lado, si se evidencia aumento significativo en tamaño o aumenta sospecha clínica, se recomienda realizar resección quirúrgica.

Si el resultado de la biopsia es indeterminado, benigna con imagen no concordante, hiperplasia ductal con atipias, CLIS pleomórfico u otra histología especial, se recomienda realizar resección quirúrgica.

Si el resultado es CLIS o HLA, imagen no concordante, se recomienda realizar resección quirúrgica.

Si el resultado es CLIS o HLA pero con imagen concordante, se recomienda realizar seguimiento cercano (examen físico +/- ecografía +/- mamografía), considerando reducción del riesgo o efectuar resección quirúrgica.

Si el resultado de la biopsia evidencia malignidad, se hace diagnóstico de cáncer de mama.

1.6. Manejo después de biopsia quirúrgica

Si el resultado de la biopsia quirúrgica evidencia proceso benigno, se recomienda realizar los controles recomendados para la detección temprana.

Si el resultado es hiperplasia atípica, CLIS clásico o CLIS pleomórfico, se recomienda realizar los controles recomendados para la detección temprana y considerar reducción del riesgo.

Si el resultado evidencia proceso maligno, se hace diagnóstico de cáncer de mama.

1.7. Manejo después de cito-punción evacuadora de quiste

Si desaparece la imagen y el líquido no es sanguinolento, se recomienda realizar los controles recomendados para la detección temprana. Si no hay recidiva, se recomienda continuar con el esquema de control normal. No obstante, si se evidencia recidiva, se debe ofrecer los controles recomendados para la detección temprana con examen físico más ecografía (preferiblemente).

Si desaparece la imagen, pero el líquido es sanguinolento, se debe enviar muestra a citología. Si la citología evidencia atipias, se recomienda realización de resección quirúrgica. Si la citología es negativa, se recomienda realizar los controles recomendados para la detección temprana.

Si luego de la citopunción no desaparece la imagen, se recomienda realizar ecografía más biopsia por punción bajo eco.

1.8. Mujer sintomática con secreción por pezón sin masa palpable

Si la paciente presenta secreción por pezón provocada o multiporo, o no reúne todos los criterios de sospecha, se recomienda educar (no provocar) junto con mamografía según edad y volver si la secreción es sospechosa.También, está indicado realizar los controles recomendados para la detección temprana de rutina, según la edad.

Si la paciente presenta secreción por pezón espontánea, unilateral, uniporo, sanguinolenta o acuosa, evidenciable al examen físico, se recomienda:

- En mujeres de 30 años o más, se realiza mamografía más ecografía y biopsia por punción. Si la citología evidencia sangre o células sospechosas, se recomienda efectuar piramidectomía.
- En mujeres menores de 30 años, se realiza ecografía +/- mamografía y biopsia por punción. Si la citología no evidencia sangre ni células sospechosas, se recomienda observar 6 meses, si persiste secreción está indicado repetir imágenes.

1.9. Mujer con masa axilar

Si la masa es bilateral, se debe realizar una evaluación clínica para determinar la presencia de enfermedad sistémica. En caso tal, se brindará el manejo correspondiente. Si no hay evidencia de enfermedad sistémica, se recomienda realizar mamografía + ecografía en mujeres de 30 años o mayor edad. Si las imágenes resultan negativas o con hallazgos de características benignas, se brindará el manejo adecuado. Si luego de las imágenes se evidencia proceso sospechoso, se recomienda realizar TruCut o citopunción.

Si la masa es unilateral y no hay evidencia de enfermedad sistémica, se recomienda realizar mamografía + ecografía en mujeres de 30 años o más. Si las imágenes resultan negativas o con hallazgos de características benignas, se brindará el manejo adecuado. Si luego de las imágenes se evidencia proceso sospechoso, se recomienda realizar TruCut o citopunción.

El manejo después del TruCut o citopunción dependerá del resultado de la biopsia:

- Si el resultado es un proceso benigno, se brindará el manejo adecuado correspondiente.
- Si el resultado es de un ganglio axilar con metástasis de cáncer de mama sin tumor mamario, se recomienda IRM de mama y manejo según protocolo.
- Si el resultado es de un ganglio axilar maligno y cáncer de mama, se ofrece manejo según protocolo.
- Si el resultado es de un ganglio axilar maligno de origen no mamario, se ofrece el manejo adecuado correspondiente.

1.10. Diagnóstico de cáncer mamario

Se requiere:

- **Anatomía patológica con Hematoxilina y Eosina,** con informe que consigne el tamaño (incluyendo, en casos de asociar componente in situ, el diámetro mayor del componente infiltrante, tipo histológico, grado histológico, márgenes de resección y estado de los ganglios linfáticos axilares. En casos con ganglio centinela negativo, no se recomienda la búsqueda de metástasis ocultas por IHQ).
- **Determinación mediante inmunohistoquímica (IHQ)** del Receptor de Estrógenos (RE) y del Receptor de Progesterona.
- **Determinación mediante IHQ o FISH o CISH (u otro método validado) del estado de HER2**. En caso de que este último resulte indeterminado por IHQ complementar con FISH, CISH u otro método validado. (ver capítulo 8 de anatomía patológica).

1.11. Recomendaciones al momento del diagnóstico de cáncer de mama

Reuniones de comité o grupo multidisciplinario

Es importante que, una vez confirmado el diagnóstico de cáncer de mama, el paciente sea evaluado de forma multidisciplinaria para la elección de la conducta a seguir.

El comité multidisciplinario de tumores es el espacio donde todos los especialistas implicados en el diagnóstico y tratamiento del paciente oncológico confluyen para analizar cada caso de manera individualizada. Esto supone una ventaja para los pacientes con cáncer de mama dado que las decisiones diagnósticas y terapéuticas están consensuadas por todos los médicos que intervienen en el proceso entre los que se incluyen radiólo-

gos, patólogos, cirujanos mastólogos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, psicólogos, nutricionistas, especialistas medicina nuclear, y enfermería oncológica, especialistas en cuidados paliativos, entre otros.

El mayor beneficio para las pacientes radica en poder ofrecerles tratamientos más acertados gracias al análisis común y tomando en cuenta la edad, comorbilidades, extensión lesional y perfil biológico, así como las preferencias de cada uno de nuestros pacientes ampliamente informados sobre las alternativas terapéuticas con beneficio clínico demostrado.

De no ser esto posible, al menos se recomienda que el oncólogo clínico y el cirujano mastólogo analicen las alternativas terapéuticas y establezcan la estrategia a seguir, así como posteriormente presentar el caso en el comité multidisciplinario para el seguimiento y discusión de la conducta a seguir, de acuerdo con la evolución del paciente.

Se recomienda que el comité multidisciplinario se reúna periódicamente, idealmente, una vez a la semana.

1.12. Recomendaciones especiales para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama

1.12.1. Preservación de fertilidad y control prenatal

- Toda mujer premenopáusica debe ser informada sobre el potencial impacto del tratamiento sistémico (la quimioterapia y la hormonoterapia) en la fertilidad y debe ser interrogada sobre su deseo de pari dad.
- Aquellas pacientes con deseo de paridad insatisfecha deberán ser referidas a especialistas en fertilidad, ANTES de iniciar un tratamiento sistémico.
- Durante el tratamiento con radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia, se debe desalentar el embarazo en las pacientes.
- El uso de anticonceptivos hormonales NO está indicado en ningún tipo de pacientes que haya tenido un cáncer de mama.
- Se debe referir la paciente al ginecólogo que oriente el tipo de método anticonceptivo a utilizar.

1.12.2. Apoyo nutricional

Es importante desde el inicio del diagnóstico, la evaluación de la paciente

por un profesional especializado en nutrición de pacientes oncológicos. Evaluar su peso, índice de masa corporal, patologías de base como la diabetes, la HTA, dislipidemia y otros, a modo de mantener una dieta saludable, mantener el peso, sobre todo se recomienda mantener un peso saludable durante y después del tratamiento.

1.12.3. Apoyo psicológico

Es recomendable que las pacientes cuenten con apoyo psicológico especializado en cáncer durante todo el proceso, si así lo requiere. El objetivo principal es ayudar a manejar los cambios físicos, emocionales y psicológicos como consecuencia de la enfermedad y los tratamientos. Así mismo, intentará guiar y apoyar en el proceso de adaptación, afrontamiento del diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.

1.12.4. Consejería genética

Aproximadamente, el 5-10% de los cánceres de mama se desarrollan en mujeres que han heredado un gen de susceptibilidad para la enfermedad, de los cuales los principales son BRCA1 y BRCA2. Las mutaciones patogénicas de línea germinal en estos genes se asocian a muy alto riesgo de desarrollar la enfermedad, el cual varía entre el 40 y 75% a los 70 años[11].

Es importante poder identificar las pacientes con riesgo genético, ya que además del impacto familiar en términos de prevención, puede condicionar el tipo de cirugía a realizar.

Por ejemplo, en las pacientes con mutación del BRCA 1 o 2 podrían evaluarse terapias de reducción de riesgo de cáncer de la mama contralateral y de cáncer de ovario. Además, en algunos casos podría contribuir a seleccionar el tratamiento sistémico.

Se conocen otros genes cuyas variantes patogénicas se asocian a riesgo alto o moderado de cáncer de mama, tales como PALB2, p53, CDH1, ATM y CHEK2.

Por la complejidad del estudio de secuenciación de genes, es necesario realizar una selección muy precisa de aquellas familias que se pueden considerar de alto riesgo y ofrecer el asesoramiento genético.

Criterios para recomendar asesoramiento genético:

- Toda mujer de 45 años o menos con diagnóstico de cáncer de mama, aunque no tenga antecedentes familiares y de cualquier perfil molecular.

- Diagnóstico de cáncer de mama y ovario en la misma paciente.

- Mujer con cáncer de mama a cualquier edad y al menos con uno de estos antecedentes familiares.
  - dos o más casos de cáncer de mama, uno de los cuales es bilateral o en una mujer menor de 50 años.
  - un caso de cáncer de mama en mujer con menos de 50 años o bilateral y un caso de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
  - tres casos de cáncer de mama o de ovario (al menos un caso de ovario) en familiares de primer o segundo grado.
  - dos casos de cáncer de ovario en familiares de primer o segundo grado.
  - un caso de cáncer de mama en varón y al menos un familiar de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario.

- Mujeres menores de 60 años con un tumor triple negativo por inmunohistoquímica.

2. ESTADIFICACIÓN. ESTUDIOS DE EXTENSIÓN POR ESTADIOS

2.1 Estadificación

Para la estadificación del cáncer de mama seguimos los criterios TNM de la American Joint Committe on Cancer AJCC, que es un sistema de estatificación estandarizado, que se basa en las características clínicas, radiológicas y también patológicas de los diferentes tumores (Tabla 1).

La última edición del sistema TNM de la AJCC (8va edición), además de determinar estos estadios anatómicos, incluye variables como el grado histológico, estado de Receptor de Estrógenos (RE) y Progesterona (RP), y sobreexpresión de HER[2]. Su correlación con el pronóstico del paciente es mayor que la correspondiente a la clasificación anatómica tradicional de ediciones anteriores.

Los estudios de expresión génica mediante microarreglos de ADN han permitido el reconocimiento de subtipos moleculares (luminal A, luminal B, HER2- enriquecido y subtipos RE negativo, la mayoría de los cuales son triple negativos) con diferente pronóstico[13-16].

En la práctica clínica se utiliza la clasificación en subtipos determinados mediante la evaluación por Inmunohistoquímica (IHQ) del estado de RE, RP,

Tabla I Sistema de Estadificación TNM para cáncer de mama de la AJCC (8va edición) AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com.

Estadios anatómicos							
ESTADIO 0	Tis	N0	M0	**ESTADIO IIIA**	T0	N2	M0
ESTADIO IA	T1	N0	M0		T1	N2	M0
ESTADIO IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	**ESTADIO IIIB**	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	**ESTADIO IIIC**	cT	N3	M0
ESTADIO IV	cT	cN	M1				

HER2 y Ki67 o el grado histológico (ver capítulo 8 de anatomía patológica), cuya correspondencia con los subtipos moleculares no es exacta pero es razonablemente buena[17].

2.2 Estudios de extensión por estadios para el CARCINOMA INFILTRANTE

En pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante, se debe realizar una historia clínica y un examen físico completos, considerar los resultados de la mamografía bilateral y la ecografía mamaria bilateral, así como el diagnóstico histopatológico con inmunohistoquímica que determine el perfil molecular del tumor. La resonancia magnética de mama con contraste sobre todo debe ser utilizada para la búsqueda de un T oculto, cT0, cN positivo. Además, en el carcinoma lobulillar infiltrante no evidente en la mamografía, ecografía o examen clínico y para descartar multicentricidad en pacientes de alto riesgo de cáncer de mama. Puede ser considerado como un estudio complementario a la mamografía y ecografía en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Para la estadificacion del cáncer, se recomienda básicamente realizar los siguientes estudios:

- Estadio I: al menos un laboratorio que incluya HMG, hepatograma, FA.
- Estadio IIA: al menos un laboratorio que incluya HMG, hepatograma, FA, y otros estudios según síntomas.
- Estadio > IIB: laboratorio, TAC con contraste (tórax abdomen y pelvis, incluir cráneo si es HER2 positivo) y centellografía ósea.
- Estadio III – IV: laboratorio, TAC con contraste (tórax abdomen y pelvis, incluir cráneo si es HER2 positivo) y centellografía ósea.

- **PET-CT:** se podría considerar realizar en estadios III y IV con imágenes dudosas de extensión locoregional o a distancia y en casos de metástasis a distancia únicas, luego de estadificación por imagenología convencional.
- Pacientes con síntomas o alteraciones laboratoriales: se sugiere solicitar estudio radiológico dirigido hacia el síntoma o la alteración laboratorial. Queda a criterio del médico tratante la solicitud de más estudios, según necesidad.

3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA

3.1. Consideraciones en la cirugía mamaria

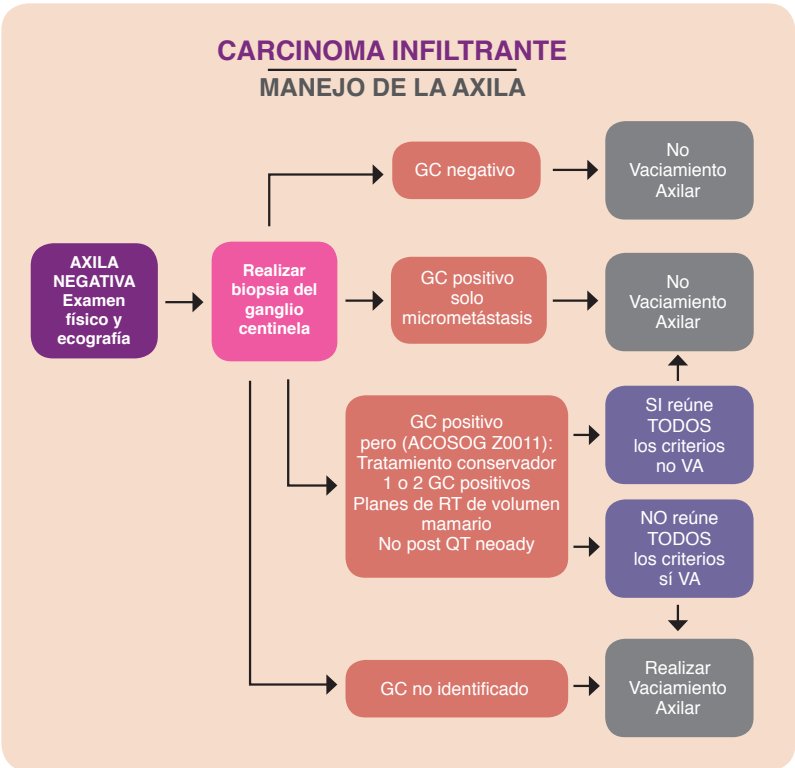
Consideraciones[18,19]

- El tratamiento conservador de la mama incluye la cirugía conservadora (tumorectomía o cuadrantectomía) seguida siempre de la radioterapia. Los objetivos del tratamiento conservador son proporcionar una sobre vida equivalente a la obtenida con la mastectomía con una mama conservada cosméticamente aceptable.
- El tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama, siempre que sea posible, es la cirugía conservadora (sobre todo en estadios precoces).
- No existe un tamaño tumoral que contraindique de manera categórica la conservación mamaria, puesto que esta depende de la relación entre el tamaño tumoral y el volumen mamario[20].
- Se deben considerar las contraindicaciones absolutas y relativas para el tratamiento conservador, como multicentricidad, microcalcificaciones difusas, gran tamaño tumoral en relación al tamaño mamario (se puede ofrecer tratamiento neoadyuvante y reconsiderar la cirugía conservadora de acuerdo a la respuesta), antecedentes de RT de pared torácica, **no disponibilidad de radioterapia**, embarazo es relativo según etapa del embarazo, márgenes que persisten positivos pese a la reresección, y siempre respetar el deseo de la paciente ampliamente informada sobre los potenciales beneficios y riesgos de las alternativas terapéuticas.
- En la cirugía conservadora el objetivo es conseguir la exéresis del tumor con márgenes libres pero obtener un resultado cosmético óptimo (todo tratamiento conservador debe ser considerado con alguna técnica de oncoplastia a fin de disminuir o prevenir las secuelas del tratamiento de radioterapia).
- Es aconsejable, al realizar un tratamiento conservador, dejar al menos dos clips quirúrgicos en los márgenes glandulares de la resección para que pueda ser fácilmente identificado para la radioterapia, especialmente en los casos de oncoplastía.
- En el carcinoma infiltrante se considera margen libre o margen sano cuando el tumor no contacta con la tinta.
- Cuando esté indicada una mastectomía, se puede 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, por ejemplo, el carcinoma inflamatorio.
- En caso de 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.

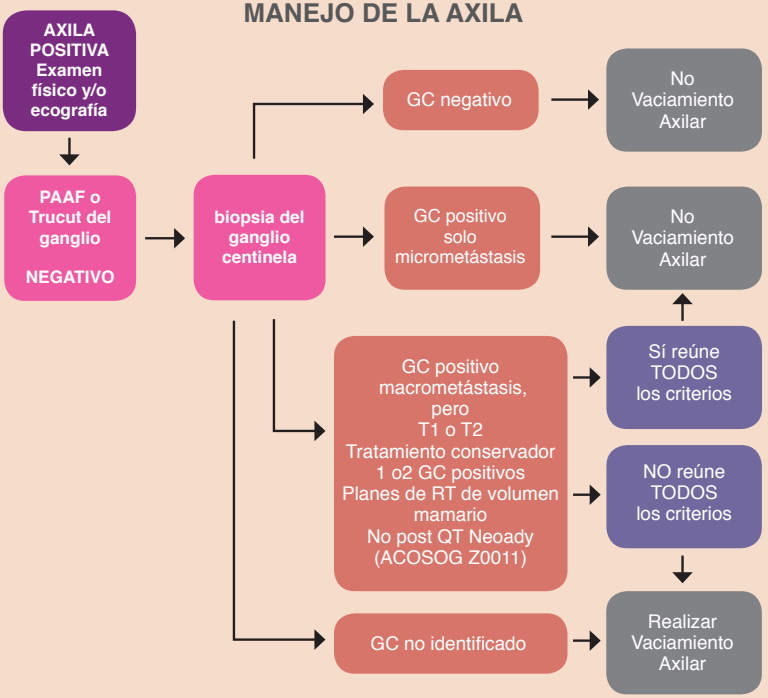
Siempre que se realice un tratamiento neoadyuvante, el tumor debe ser marcado para poder evaluar la respuesta al tratamiento y poder realizar un tratamiento conservador si fuese posible. Sobre todo, en los tumores *TRIPLES NEGATIVOS* y *HER2* en los cuales el porcentaje de respuesta patológica es importante. La respuesta completa patológica (pCR) se define como la ausencia de carcinoma infiltrante a nivel del tumor primario y de los ganglios axilares, independiente de la presencia o no de carcinoma ductal in situ.

- Esta marcación puede realizarse con un clip de titanio u otro, intratumoral o al menos una marcación a la piel en un punto con tinta china.

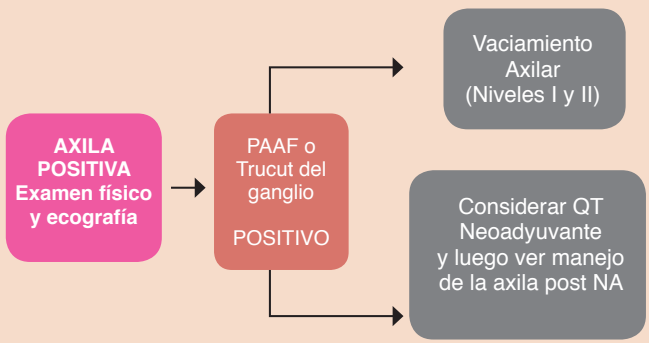
3.2. Consideraciones en la cirugía axilar



CARCINOMA INFILTRANTE
MANEJO DE LA AXILA



CARCINOMA INFILTRANTE
MANEJO DE LA AXILA



Consideraciones[21-27]

- La biopsia del ganglio centinela debería considerarse también como la cirugía estándar en la axila, siempre que la evaluación axilar (clínica e imagenológica) sea negativa, sin importar el tamaño tumoral o la multifocalidad o multicentricidad.

- En cuanto a la técnica para la biopsia de ganglio centinela, hay tres formas para la realización.

  - La técnica colorimétrica con la utilización de colorantes, el más utilizado el azul patente, que se inyecta 5 a 10 minutos antes. Esta inyección intradérmica se puede realizar de forma periareolar o tambien peritumoral. La difusión del colorante por la circulación linfática permite al cabo de unos minutos poder reconocer el o los ganglios teñidos.

  - Otro método es realizar el ganglio centinela con Tc 99m-coloide como método único. La inyección del coloide se realiza el día anterior o al menos unas horas antes y también se realiza de la misma forma que el azul patente.

  - Siempre que sea posible, se recomienda la realización de una linfogammagrafía que permite determinar de forma preoperatoria, la localización y número de ganglios centinelas. La misma siempre es necesaria cuando se plantea la biopsia de ganglio centinela en pacientes con disección ganglionar axilar previa, dada la elevada probabilidad de que exista un patrón de drenaje anormal y si no existe disponibilidad de medicina nuclear.

- La más recomendada es la utilización del doble método para la búsqueda del ganglio centinela que incluye el método colorimétrico, con la utilización del azul patente y la inyección de Tc 99m-coloide, ya que esta técnica permite la identificación del ganglio centinela con mayor frecuencia y con mayor facilidad, tiene menor número de falsos negativos e identifica los sitios de drenaje linfático extraaxilar. Así mismo, reduce el porcentaje de falsos negativos, facilita la resección de todo ganglio sospechoso durante el procedimiento y ayuda a la experiencia del equipo tratante.

- El método colorimétrico sólo, es válido y muy utilizado, excepto en las mujeres embarazadas. En las mismas, se puede utilizar los radiotrazadores utilizando dosis bajas y aprovechando las características físicas del tecnecio^{99m} en casos consensuados.

- Si no hay posibilidad de utilizar ni uno de los métodos para la búsqueda del ganglio centinela y hay indicación del mismo, se debe realizar el vaciamiento ganglionar axilar convencional de niveles I y II. En ciertos casos, se podría considerar la realización de un vaciamiento ganglionar axilar bajo, es decir de nivel I, pero en el marco de un consenso multidisciplinario, tomado en reunión multidisciplinaria y teniendo en cuenta caso por caso.

- La negatividad del ganglio centinela axilar en cáncer de mama infiltrante, permite evitar la linfadenectomía o vaciamiento ganglionar axilar.

- Si la anatomía patológica del ganglio centinela demuestra micrometástasis, no esta indicado el vaciamiento axilar, puesto que no se ha demostrado el beneficio del mismo en el control local ni en la supervivencia.

- Si el ganglio centinela es positivo (macro metástasis) y se realizó mastectomía, se debe realizar el vaciamiento ganglionar axilar de niveles I y II.

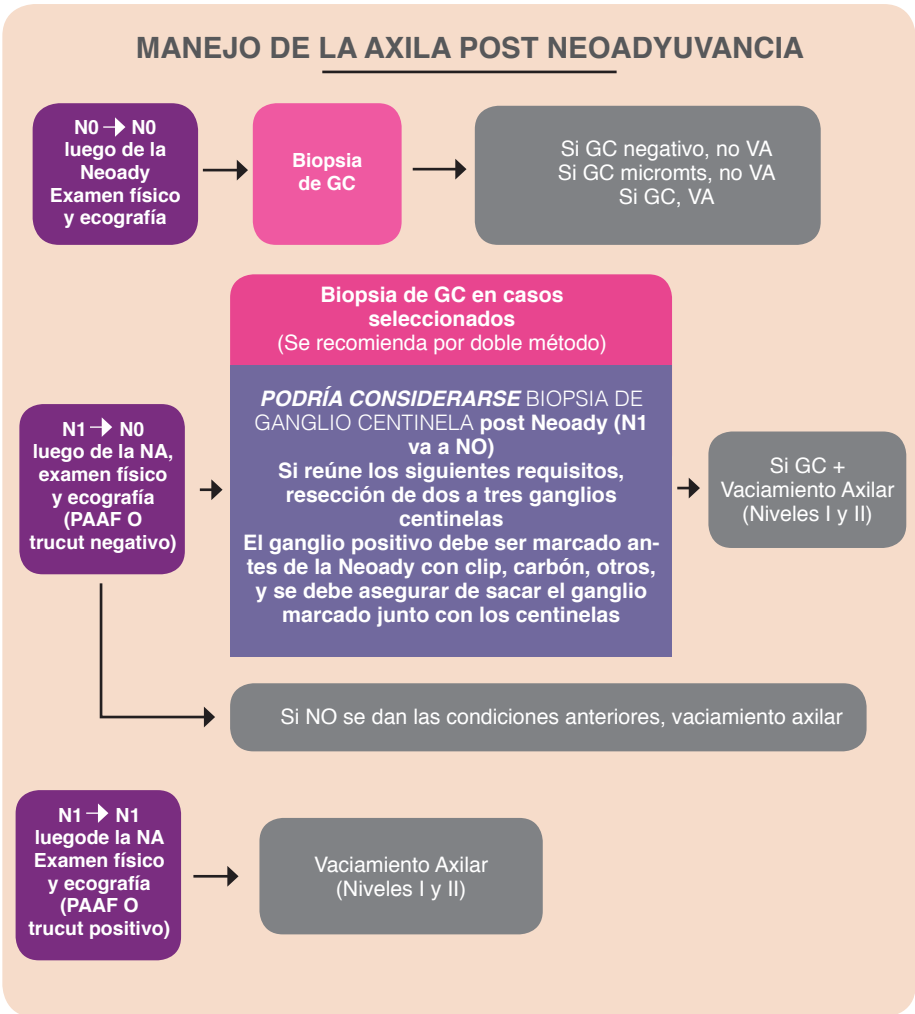
- Si el ganglio centinela es positivo (macro metástasis) y se realizó una cirugía conservadora, en ciertas circunstancias se podría evitar el vaciamiento axilar siempre que se cumpla con los criterios de ACOSOG Z011, es decir, si no son más de 2 ganglios centinelas positivos y el tumor es T1 o T2, y la cirugía que se realiza es una cirugía conservadora que por lo tanto requerirá una radioterapia convencional y no se trata de una paciente post tratamiento neoadyuvante. Si se cumplen todos estos requisitos, se podría evitar un vaciamiento ganglionar axilar[32].

- En casos de dos o menos ganglios positivos pero que no reúnan los requisitos de ACOSOG Z 011 o con tres o más ganglios positivos o tumores T3 o pacientes sometidas a mastectomía o que presentan invasión de la grasa periganglionar, se debe realizar el vaciamiento ganglionar axilar de los niveles I y II[28].

- Si no se identifica el ganglio centinela, se recomienda realizar el vaciamiento ganglionar axilar de los niveles I y II.

- En caso de que la axila sea clínica e imagenológicamente sospechosa, pero la punción citológica o histológica sea negativa, se puede proceder a la realización de la biopsia del ganglio centinela, siguiendo el mismo algoritmo de conducta descrito anteriormente.

- En los casos cuya axila es clínica, imagenológica y citohistológica posi-



tiva, está indicada la realización del vaciamiento ganglionar axilar de los niveles I y II, como alternativa, se podría considerar el tratamiento neoadyuvante.

- También puede realizarse y se considerará de elección realizar ganglio centinela en pacientes con ganglios clínicamente N0 (incluye ecografía axilar y estudio citológico o histológico) sometidas a tratamiento neoadyuvante (quimioterapia u hormonoterapia) o pacientes cuya axila

previamente positiva haya tenido una respuesta al tratamiento Neoadyuvante y por tanto sea una axila negativa.

- En pacientes cN0 antes y post neoadyuvancia, se procederá a la biopsia del ganglio centinela y la conducta a seguir será la misma que la del ganglio centinela en axila negativa.

- En pacientes con ganglio linfático positivo antes de la neoadyuvancia y que persiste positivo luego de la misma, se recomienda el vaciamiento ganglionar axilar de niveles I y II.

- Pero si el N era positivo antes de la neoadyuvancia y luego de la misma es negativo, se podría considerar la biopsia del ganglio centinela con ciertas condiciones.
  1. El ganglio positivo debe ser marcado previamente al tratamiento neoadyuvante. Se podrían utilizar Clips de titanio, hidromarcadores, carbón, u otro.
  2. Idealmente usar el doble método para la ubicación del ganglio centinela.
  3. Deben ser resecados al menos dos a tres ganglios centinela y, además, el o los ganglios marcados antes de la neoadyuvancia.

  Si no se dan las condiciones descritas anteriormente, se recomienda el vaciamiento ganglionar axilar de niveles I y II.

  Si alguno de los ganglios centinelas son positivos, se recomienda el vaciamiento ganglionar axilar de los niveles I y II.

3.3. Manejo quirúrgico de recaída locoregional

Descartar enfermedad a distancia antes de decidir el tratamiento quirúrgico.

- Si la recaída es local y previamente tuvo una cirugía conservadora con biopsia del ganglio centinela, se debe realizar la mastectomía y vaciamiento ganglionar de niveles I y II.
- Un nuevo tratamiento conservador se podría considerar en casos muy seleccionados (ej: pacientes con una recaída local pequeña y tardía)
- Si la recidiva es local y ya se ha realizado mastectomía y vaciamiento ganglionar axilar, se debe realizar resección local si es posible asegurando márgenes negativos.

- Si la recaída es local y ya se realizó la mastectomia + biopsia del ganglio centinela, se recomienda la resección local y completar el vaciamiento ganglionar niveles I y II.
- Si la recaída es solo axilar, se recomienda la resección quirúrgica y radioterapia.
- Si la recaída es extensa, se puede considerar el tratamiento sistémico para facilitar el tratamiento locoregional luego o la radioterapia si no se realizó anteriormente.
- Si la recaída es regional, en supraclavicular o en cadena mamaria interna, el riesgo de diseminación a distancia es mayor y el pronóstico es más pobre. En estos casos el tratamiento locorregional a priorizar es la RADIOTERAPIA. Además, se puede considerar tratamiento sistémico primario.

3.4. Tratamiento quirúrgico de la mama en estadio IV

La cirugía podría considerarse en casos muy seleccionados, puesto que no hay evidencia suficiente que sugiera un claro beneficio en la sobrevida de la paciente.

Se debe discutir en un comité multidisciplinario, caso por caso, considerando el sitio de metástasis, la estabilidad de las mismas, características histológicas y biológicas del tumor, el estado funcional, las comorbilidades y la carga de enfermedad metastásica.

También, considerar los casos donde se requiere una cirugía paliativa, como la mastectomía de limpieza, teniendo en cuenta el estado general de la paciente.

4. RADIOTERAPIA

La oncología radioterápica es una de las disciplinas que forma parte del manejo multidisciplinario del cáncer de mama.

Aunque la radioterapia tiene indicaciones en todos los momentos de la enfermedad, su papel principal reside en el contexto de la adyuvancia locorregional.

En cuanto a las técnicas de radioterapia, se considera:

- Conformacional 3D: es la técnica considerada básica en radioterapia. Utiliza imágenes de tomografía para la delimitación de volúmenes blanco y órganos de riesgo, los cuales son la referencia para la planificación de las dosis de tratamiento. De uso habitual la mayoría de los casos ya sea en adyuvancia local y/o locorregional, así como en tratamientos con intención paliativa.

- Radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés): es igualmente una técnica tridimensional, pero que permite modular el haz de radiación, consiguiendo un mejor índice entre la cobertura de dosis a los volúmenes blanco y la dosis de restricción a órganos sanos.

  Recomendada en tratamientos de adyuvancia locorregional, cuando se consideren hipofraccionamientos (menor número de sesiones con mismas dosis biológicas equivalentes a volúmenes blanco) y en casos en los cuales no sean alcanzados los objetivos dosimétricos con la técnica conformacional 3D.

En el contexto de **tratamiento quirúrgico conservador** en cáncer de mama (tumorectomía o cuadrantectomía), el mismo será seguido indefectiblemente de radioterapia local, sobre todo el volumen de la mama afectada, y posterior, sobreimpresión (*boost*) en el lecho de tumorectomía o cuadrantectomía.

Respecto a la radioterapia sobre las áreas ganglionares regionales, las recomendaciones dependen del estado ganglionar axilar:

- Carcinoma infiltrante con ganglios linfáticos axilares negativos: **se valorarán los casos individualmente**, teniendo en cuenta los factores de

riesgo de recidiva, considerando la radioterapia en pacientes con tumores centrales y en pacientes con T ≥2 cm, grado histologico 3, invasión linfovascular o edad < 50 años.

- Carcinoma infiltrante con uno o dos ganglios linfáticos axilares positivos y que cumple con todos los criterios de ACOSOG Z0011 (T igual o menor a 5 cm, sin QT neoadyuvante, con radioterapia sobre la mama conservada planificada) **se considerará la inclusión de la axila en el campo de radioterapia.**

- Carcinoma infiltrante con ≥3 ganglios linfáticos axilares positivos: se recomienda **radioterapia sobre las áreas ganglionares regionales.**

Por otro lado, en el contexto de la mastectomía radical modificada se recomienda la radioterapia en las siguientes situaciones:

- Carcinoma infiltrante con ganglios linfáticos axilares negativos, pero T mayor a 5 cm o T igual o menor a 5 cm con márgenes negativos menores a 1 mm: considerar **radioterapia sobre la pared torácica**. En pacientes con tumores iguales o mayores a 2 cm y menos de 10 ganglios axilares estudiados, así como GH3 o RE negativo o invasión linfovascular, considerar radioterapia sobre áreas ganglionares regionales.

- Carcinoma infiltrante con ganglios linfáticos axilares positivos (sobre todo en pacientes con pN2-3): **radioterapia sobre la pared torácica (lecho de mastectomía) y áreas ganglionares regionales.**

- Carcinoma infiltrante con margen positivo y reresección no factible: **radioterapia sobre la pared torácica (lecho de mastectomía) y áreas ganglionares regionales.**

Respecto a la **oportunidad de la radioterapia adyuvante:**

- En las pacientes con indicación de quimioterapia adyuvante, se recomienda administrar la radioterapia luego de completada la quimioterapia.
- En las pacientes con indicación de hormonoterapia o bloqueo HER2 adyuvantes, puede administrarse la radioterapia en forma concurrente con dichos tratamientos sistémicos.

CONSIDERACIONES DE RADIOTERAPIA EN PACIENTES POS NEO-ADYUVANCIA

En pacientes con tratamiento sistémico preoperatorio (neoadyuvancia), la indicación de radioterapia está basada en el estadio inicial (estadio clínico, estadio patológico, características tumorales) y no en la respuesta patológica. Además, se deben considerar todos los factores de riesgo[29,30].

5. MANEJO INTEGRAL DEL CÁNCER DE MAMA POR ESTADIOS

El mejor manejo del paciente con cáncer de mama y mejores resultados, incluso en reducción de mortalidad, se da con un equipo multidisciplinario donde todo el equipo de especialistas avala el plan a seguir antes de iniciar el tratamiento.

CÁNCER DE MAMA EN ETAPA LOCORREGIONAL

El tratamiento es locoregional y sistémico.

El tratamiento locoregional comprende la cirugía y la radioterapia, y el tratamiento sistémico que puede ser neoadyuvante o adyuvante, lo comprenden la quimioterapia, la hormonoterapia, además de los tratamientos target.

Antes de definir el tratamiento primario (cirugía, neoadyuvancia) es importante determinar el subtipo biológico. Así mismo, es importante valorar el riesgo genético, ya que puede condicionar la conducta quirúrgica.

La respuesta completa patológica (pCR) se define como la ausencia de carcinoma infiltrante a nivel del tumor primario y de los ganglios axilares, independiente de la presencia o no de carcinoma ductal in situ, luego de un tratamiento neoadyuvante

5.1. Como evaluar el riesgo de cada paciente

Según el Manual de Oncología Clínico 2021 del Brasil, la clasificación por riesgo puede establecerse de la siguiente manera (5).

Riesgo bajo (sin necesidad de QT adyuvante, riesgo de muerte <10%)

Pacientes con ganglios negativos y una de las siguientes combinaciones:

1. T≤0.5cm (incluyendo microinvasivo), RH positivos y HER2 negativo.
2. T entre 0.6 y 1 cm en la ausencia de todos los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 3, invasión vascular o linfática, edad < 35

años, RH negativos y HER2 positivo.
3. T entre 1 y 2 cm, grado histológico y nuclear 1 en la ausencia de todos los siguientes factores pronóstico adverso: adverso: invasión vascular o linfática, edad < 35 años, RH negativos y HER2 positivo.
4. Plataforma genómica de bajo riesgo

Riesgo intermedio (quimioterapia adyuvante a considerar, riesgo o muerte entre 10 y 20%) pacientes con ganglios negativos y con una de las siguientes combinaciones.

1. T entre 0.6 y 1cm y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso; grado 3, invasión vascular o linfática, edad < 35 años o RH negativos.
2. T entre 1 y 2cm, HER2 negativo y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado ✣2, invasión vascular o linfática, edad < 35 años o RH negativos.
3. Plataforma genómica de riesgo intermedio en RH +

Riesgo alto (indicación de quimioterapia, riesgo de muerte > 20%)

1. T > 1cm y HER2 positivo.
2. GL positivo.
3. GL negativo si T > 2cm y particularmente si triple negativo (ER, PR y HER2 negativos).
4. Pacientes con GL negativo, RH positivo, pero plataforma genómica de alto riesgo

Una herramienta útil para establecer el riesgo de recidiva de un tumor y, por tanto, la necesidad de un tratamiento con quimioterapia son las plataformas genómicas. Se pueden utilizar en pacientes con tumores RH+ HER2-, que tengan algún factor de mal pronóstico que pueda hacer dudar del beneficio de la quimioterapia, evaluado solo en base a los criterios clinico-patológicos. Sobre todo, tumores mayores 2 cm, con grado histológico alto. Principalmente en

- pT1c-T2, pN0-N1mi LUMINAL B simil (nivel bajo de RE, alto grado histológico, niveles elevados de Ki67), solo en pacientes post menopaúsicas.
- pT2, N0 y /o pN1 Luminal A simil (nivel alto de RE, bajo grado histológico y nivel bajo de Ki67) solo en pacientes post menopaúsicas.
- Discrepancias entre factores pronósticos.

El *OncotypeDx* es una prueba de 21 genes con valor pronóstico y predictivo,

con una amplia validación en la que se genera un puntaje de recurrencia de acuerdo con la expresión de cada uno de los genes. Se puede utilizar en pacientes con tumores RH positivos, HER2 negativo, en tumores incluso desde 0.5 cm, hasta tumores de 5 cm y ganglios linfáticos axilares negativos[31-33].

Se puede establecer la recomendación de acuerdo con el puntaje de recurrencia ***RS recurrence score***.

- Si el RS < 26, se considera bajo riesgo y no estaría indicada la quimioterapia adyuvante.
- Si el RS > 26, se considera alto riesgo y si está indicada la quimioterapia adyuvante.
- Si el RS es de 16 a 25, y la paciente tiene 50 años o menos, o es premenopáusica, se debe evaluar quimioterapia adyuvante en comité multidisciplinario y con cada paciente.

Su uso en tumores N1,1 a 3 ganglios positivos, esta validado solo en mujeres post menopausicas (ver *RxPONDER*).

Pueden considerarse otros test multigénicos con valor clínico demostrado (ej: perfil de Ámsterdam de 79 genes: MAMAPRINT) y tomar la decisión según el puntaje de riesgo obtenido.

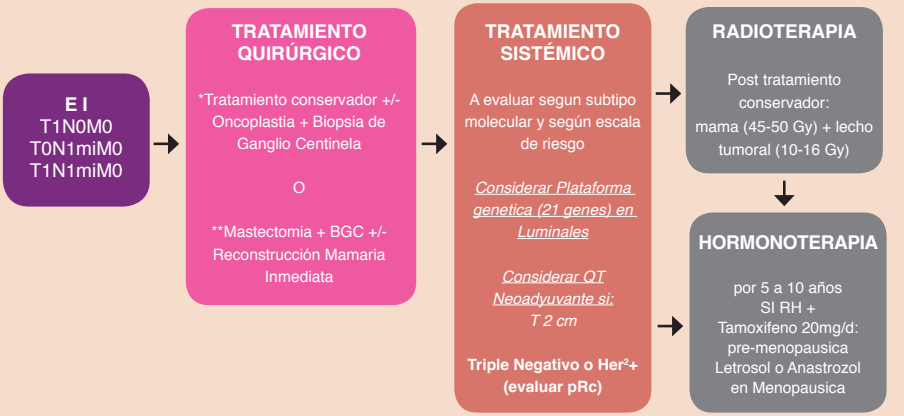
Se deben reservar las plataformas genéticas para los casos en los que los criterios clínico-patológicos arrojen suficientes dudas sobre el beneficio de la quimioterapia adyuvante y en pacientes con alto riesgo de complicaciones derivadas de la quimioterapia.

5.2. Manejo Multidisciplinario del cáncer de mama por estadios TNM

TNM (8va. Edición de la AJCC)

Cáncer de mama Estadio I A y I B
Incluye los estadios T1N0M0, T0N1miM0, T1N1miM0.

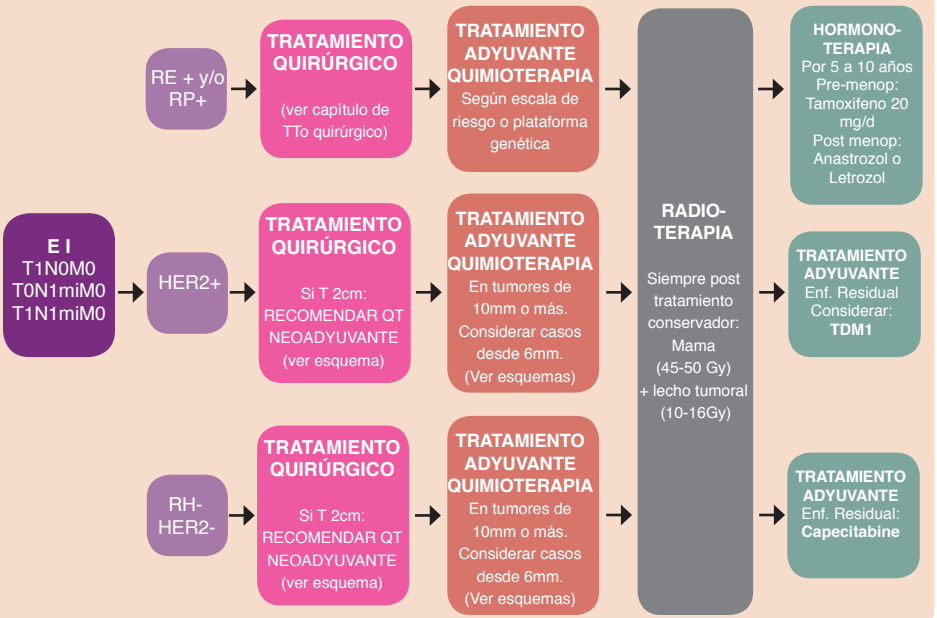
CARCINOMA INFILTRANTE



*El tratamiento quirúrgico de elección es siempre el tratamiento conservador y la biospia del ganglio centinela. Todo tratamiento conservador debe ser considerado a realizar con técnicas de oncoplastia a fin de disminuir las secuelas sobretodo post radioterapia. Margen sano para el carcinoma infiltrante se considera TUMOR QUE NO TOCA LA TINTA (para el infiltrante) si margen positivo se debe ampliar o ir a mastectomía.

**Se debe considerar contraindicaciones absolutas y relativas para el tratamiento conservador (disponsibilidad de Radio terapia, lesión multicéntrica, antecedentes de RT de pared torácica, deseo de la paciente, mutación BRCA).

CARCINOMA INFILTRANTE



Tratamiento locorregional

CIRUGIA

El tratamiento quirúrgico de elección es el tratamiento conservador y la biopsia de ganglio centinela.

Como alternativa y si no es factible el tratamiento conservador, o si la paciente lo desea, se puede ofrecer mastectomía más biopsia de ganglio centinela+/- reconstrucción mamaria inmediata.

El tratamiento quirúrgico de entrada es de elección en todos los subtipos moleculares en este ESTADIO I, excepto en tumores de 2 cm, HER2+ o TN, donde se debe considerar la quimioterapia neoadyuvante. Ver capítulo 6.

RADIOTERAPIA

Post tratamiento conservador: está indicada la irradiación del volumen mamario (45 a 50 gy) + lecho tumoral (10 a 16 gy).
Si fue sometida a mastectomía, no está indicada la radioterapia salvo casos seleccionados. Ver capítulo 4.

Tratamiento Sistémico

Se debe evaluar según subtipo molecular y según escala de riesgo.

RECEPTOR HORMONAL POSITIVO, HER2 NEGATIVO.

<u>Quimioterapia</u>

Tener en cuenta también los tumores de histología favorables, como los mucinosos, tubulares o cribiformes puros, carcinoma papilar sólido o encapsulado.

Considerar estudio del perfil de expresión génica con un test mutagénico como el de 21 genes (Oncotype Dx), en casos de resultar accesible para la paciente y establecer la recomendación de acuerdo con el puntaje de recurrencia RS recurrence score (*ver evaluacion de riesgo*).

A fin de estimar el riesgo de recurrencia tambien pueden considerarse otros test multigénicos con valor clínico demostrado (ej: perfil de Ámsterdam de 79 genes: mamaprint) y tomar la decisión, según el puntaje de riesgo obtenido.

Si no es factible el acceso al estudio del perfil de expresión genómica (plataforma genómica), evaluar escala de riesgo para decisión conjunta con la paciente, por ej. edad < 35 años, T1b- T1c, G II-III (Ver escala de riesgo).

Pacientes de bajo riesgo no tienen indicación de quimioterapia adyuvante. A todas las pacientes consideradas de riesgo alto se les debe recomendar quimioterapia adyuvante. VER ESQUEMAS DE QT DE ALTO RIESGO.

Las consideradas de riesgo intermedio deben discutirse en comités multidisciplinarios y decidir la conducta tomando en cuenta la preferencia de la paciente ampliamente informada sobre los potenciales beneficios, riesgos e incertidumbres acerca de las alternativas de evaluación y del potencial beneficio de la quimioterapia.

Hormonoterapia (ver capítulo 6.2)

En mujeres premenopáusicas se recomienda dar tamoxifeno 20 miligramos día por 5 años y luego, considerar prolongar hormonoterapia a 10 años, seleccionando la misma en función de la nueva evaluación del estado menopáusico.

En mujeres posmenopáusicas se recomienda dar anastrozol o letrozol o la secuencia de un inhibidor de la aromatasa y tamoxifeno, seleccionando el tratamiento y la secuencia de acuerdo con las comorbilidades de la paciente. En ambos casos, se debe evaluar prolongar el tratamiento a 10 años.

HER 2+

En las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico de inicio, que no recibieron neoadyuvancia, se debe considerar realizar tratamiento adyuvante en tumores a partir de 6 mm, según la presencia de otros factores de riesgo asociado (ver capítulo 6).

En los tumores de 10 mm o más está indicada la quimioterapia + bloqueo HER2 adyuvante, salvo contraindicacion clinica ver esquema de QT adyuvante HER2+.

Si se realizó neoadyuvancia con bloqueo del HER2 simple o doble, se debe realizar la adyuvancia con traztuzumab hasta completar un año, independientemente de la respuesta patológica.

En paciente con enfermedad infiltrante residual, se podría considerar, si hay disponibilidad el cambio de esquema con ADO trastuzumab-emtansine o TDM1 en adyuvancia, teniendo en cuenta el aumento de sobrevida libre de enfermedad invasiva demostrado por este tratamiento, sin haber demostrado aun un aumento de la sobrevida global.

Si se trata de un tumor HER2 + y RH +, debe recibir hormonoterapia según esquema (*ver capítulo 6 esquemas de qt y hormonoterapia*).

Triple negativo

En las pacientes operadas de inicio, que no recibieron neoadyuvancia, se debe considerar realizar quimioterapia adyuvante, en tumores a partir de 6 mm y menos de 10 mm de diámetro mayor del componente invasivo, según presencia de otros factores de riesgo asociados (*ver evaluación de riesgo)*.

Entre 10 y 20 mm se indica QT adyuvante a evaluar, según condiciones clínicas y otros factores asociados *(ver esquemas de qt de riesgo intermedio)*.

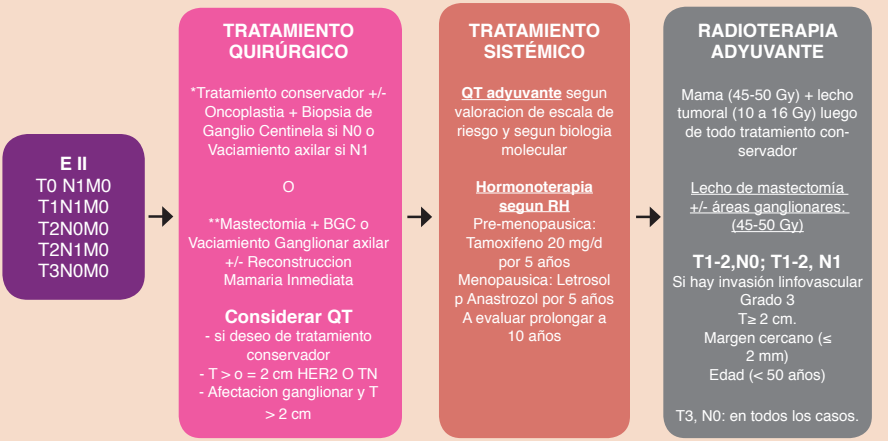
En las pacientes post neoadyuvancia y con enfermedad infiltrante residual, se recomienda tratamiento adyuvante con capecitabine.

Si post quimioterapia neoadyuvante hubo respuesta patologica completa, no está indicado ningún tratamiento adyuvante.

Cáncer de mama Estadio IIA-IIB

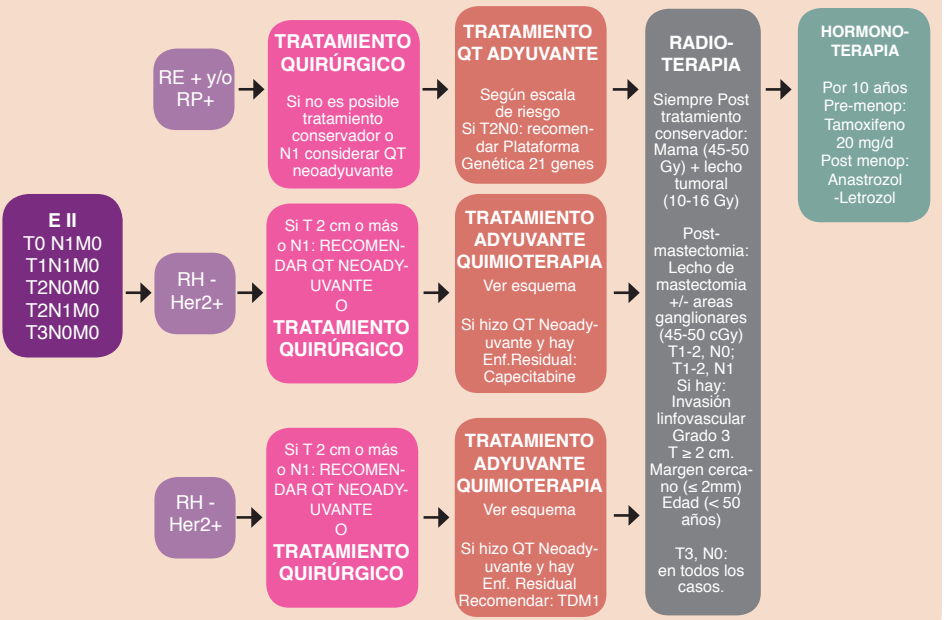
Incluye los estadios T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0.

CARCINOMA INFILTRANTE E II



*Todo tratamiento conservador debe ser considerado a realizar con tencicas de oncoplastia a fin de disminuir las secuelas sobretodo post Radioterapia. Margen sano se considera TUMOR QUE NO TOCA LA TINTA.
**se debe consoderar contraindicaciones absolutas y realtivas para el tratamiento conservador (disponibilidad de Radioterapia, lesion multicentrica, antecedentes de RT de pared toracica, deseo de la paciente, mutacion BRCA).
***siempre que se realice un tratamiento conservador deben marcarse al menos 2 margenes glandulares con clips metalicos.

CARCINOMA INFILTRANTE E II



Tratamiento Locorregional

CIRUGÍA

Según el perfil molecular, se podría optar como primer tratamiento la cirugía. En tumores HER2 y TN de más de 2 cm se recomienda iniciar con quimioterapia neoadyuvante.

Siempre y cuando se den las condiciones para el tratamiento conservador y es el deseo de la paciente, este debería ser considerado +/- oncoplastia con biopsia de ganglio centinela si N0 o vaciamiento axilar si N1. Pudiéndose evitar el vaciamiento axilar, si se realiza quimioterapia neoadyuvante y hay respuesta ganglionar que permite la búsqueda del ganglio centinela. (ver manejo de la axila post neoadyuvancia).

Como alternativa se puede ofrecer mastectomía más biopsia de ganglio centinela o vaciamiento ganglionar axilar +/- reconstrucción mamaria inmediata.

RADIOTERAPIA

La radioterapia adyuvante está indicada siempre en post tratamiento conservador a las dosis ya mencionadas de 45-50 Gy sobre la mama remanente más sobreimpresión de 10-16 Gy sobre el lecho tumoral. Además, en caso de axila positiva, está indicada la radioterapia sobre las áreas ganglionares regionales.

En post mastectomía la radioterapia sobre la pared torácica está recomendada en todos los casos de T3 N0 y en los casos con axila positiva. En estos últimos, también se recomienda la radioterapia sobre las áreas ganglionares regionales. También de se debe considerar en los casos T1-T2

N0 con margen igual o menor de 1 mm.
La dosis recomendada para el hecho de mastectomía +/- áreas ganglionares es de 45-50 Gy. Ver capítulo 4 de radioterapia.

Tratamiento Sistémico

QUIMIOTERAPIA (ver capítulo 6)

- NEOADYUVANCIA
  Se debe considerar quimioterapia neoadyuvante si hay deseo de tratamiento conservador en T>2cm RH POSITIVO HER2 NEGATIVO

(excepto en casos con microcalcificaciones difusas o tumores multicéntricos), en T ≥2 cm HER2 POSITIVO o TRIPLE NEGATIVO y en los casos con afectación ganglionar. Ver esquemas de capítulo 6

- ADYUVANCIA
  Se recomienda tratamiento sistémico con quimioterapia adyuvante según valoración de riesgo, perfil biológico y si no recibieron la quimioterapia neoadyuvante estándar. Ver esquemas de quimioterapia en capítulo 6

RECEPTOR HORMONAL POSITIVO- HER2 NEGATIVO

El tratamiento con quimioterapia adyuvante se definirá, según escala de riesgo con tumores hasta 5 cm sin compromiso ganglionar, T2N0 se puede recomendar plataforma genómica 21 genes (oncotype) en pacientes premenopausicas y con hasta tres ganglios positivos en pacientes post menopaúsicas, en caso de resultar accesible para la paciente. En las pacientes postmenopáusicas, cuando el recurrence score es <26, no se indica adyuvante. En las pacienes premenopáusicas, no hay beneficio demostrado de la quimioterapia adyuvante con RS ≤15 y puede considerarse con recurrences score 16-25, tomando en cuenta la preferencia de la paciente ampliamente informada sobre los potenciales beneficios, riesgos e incertidumbres.

Cuando según la escala de riesgo este último es alto, está indicada quimioterapia según esquemas correspondientes. Ver esquemas de QT para luminales HER2 negativo.

TRIPLE NEGATIVO

Quimioterapia adyuvante con esquemas de Alto Riesgo, si no se realizó quimioterapia neoadyuvante.

Si se realizó neo adyuvancia y se evidencia enfermedad infiltrante residual, se recomienda esquema adyuvante con Capecitabine x 8 ciclos.

Si se realizó quimioterapia neoadyuvante y hay respuesta patológica completa, no se indica ningun tratamiento adyuvante.

HER2

Si se realizó neoadyuvancia con bloqueo del HER2 simple o doble, se debe realizar la adyuvancia con traztuzumab hasta completar un año, independientemente de la respuesta patológica.

En paciente con enfermedad infiltrante residual, se podría considerar, si hay disponibilidad, el cambio de trastuzumab por ado trastuzumab-emtansine o TDM1 adyuvante, teniendo en cuenta el aumento de sobrevida libre de enfermedad invasiva demostrado por este tratamiento y la separación de las curvas de sobrevida, si bien aún no se ha demostrado la significación estadística del aumento de la sobrevida global.

Si se trata de un tumor HER2 + y RH +, también está indicada la hormonoterapia adyuvante, según esquemas adaptados al estado menopáusico (ver capítulo 6 esquemas de QT y hormonoterapia).

HORMONOTERAPIA

La hormonoterapia está indicada, según expresión de receptores hormonales. En mujeres premenopáusicas se recomienda dar tamoxifeno 20 miligramos día por 5 años y luego, considerar prolongar hormonoterapia a 10 años, seleccionando la misma en función de la nueva evaluación del estado menopáusico. En mujeres <35 años, con alto riesgo, por N+ o HER2+, se debe considerar asociar al tamoxifeno el bloqueo o la supresión ovárica y caso por caso discutir la anexectomia bilateral.

En mujeres posmenopáusicas se recomienda dar anastrozol o letrozol o la secuencia de un inhibidor de la aromatasa y tamoxifeno, seleccionando el tratamiento y la secuencia de acuerdo con las comorbilidades de la paciente. En ambos casos se debe evaluar prolongar el tratamiento a 10 años.

Cáncer de mama Estadio III

Incluye los estadios T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0, cualquier T N3 M0.

Los cánceres de mama estadio III son considerados LOCALMENTE AVANZADOS, por lo que el tratamiento sistémico neoadyuvante es importante como primer tratamiento.

Tiene como ventajas:

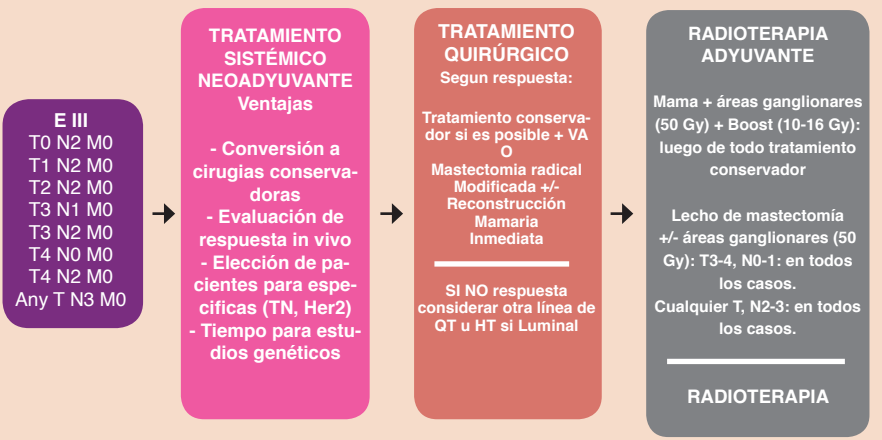
- la conversión a cirugías más conservadoras tanto en la mama como en la axila.
- evaluación de respuesta in vivo del tumor, que permite cambios de estrategia de acuerdo con la respuesta al tratamiento.
- elección de pacientes para terapias adyuvantes específicas (TN, HER2 positivo).
- tiempo para estudios genéticos.

Se recomienda la marcación del tumor y del ganglio positivo, previo al inicio del tratamiento neoadyuvante.

Por otro lado, y de acuerdo con la respuesta clínica, se puede ofrecer el tratamiento conservador e incluso la biopsia del ganglio centinela si N0 de inicio o si N1+ es N0, luego de la neoadyuvancia (con excepción del carcinoma inflamatorio y los tumores multicéntricos así como en los casos de microcalcificaciones difusas) (Ver manejo quirúrgico de la axila).

Si no se dan las condiciones para un tratamiento conservador o no hubo respuesta suficiente para permitirlo o la paciente no lo desea, se puede ofrecer la mastectomía radical modificada con o sin reconstrucción mamaria inmediata.

CARCINOMA INFILTRANTE LOCALMENTE AVANZADO

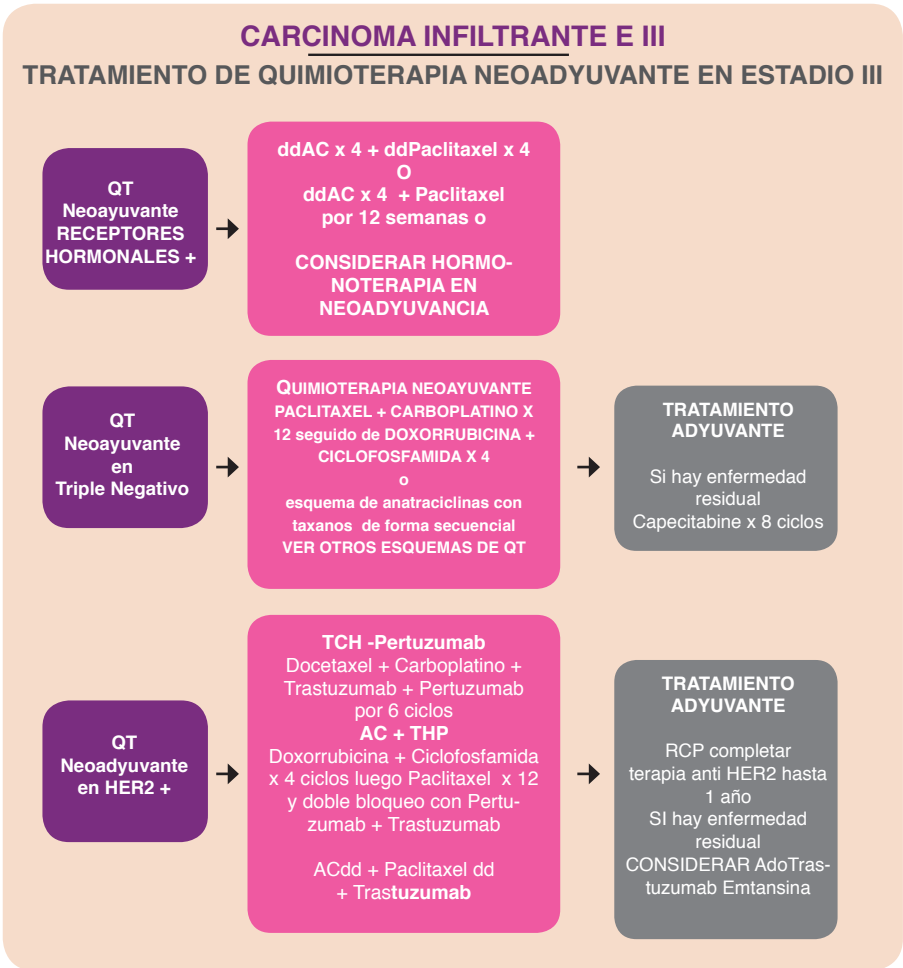


Triple negativo: Considerar QT Neoady con AC + Tx y Platinos segun respuesta, si tumor residual considerar adyuvancia con Capecitabine.
HER2: Considerar Neoady con doble bloqueo HER2 y si tumor residual considerar adyuvancia con TDM1.

Si no hay respuesta, se debe considerar otra línea de quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante, si el tumor es receptor hormonal positivo.

Tratamiento sistémico

Esquemas de Neoadyuvancia según perfil molecular, según muestra el flujograma siguiente (ver esquemas de quimioterapia, capitulo 6).



La respuesta completa patológica (pCR) se define como la ausencia de carcinoma infiltrante a nivel del tumor primario y ganglios axilares, indepen-

diente de la presencia o no de carcinoma ductal in situ.

Adyuvancia

TRIPLE NEGATIVO

Si no recibió neoadyuvancia, considerar los esquemas de quimioterapia del capítulo 6.

Si se realizó Neoadyuvancia y se evidencia enfermedad infiltrante residual, se recomienda esquema adyuvante con Capecitabine x 8 ciclos.

Si realizo Neoadyuvancia y hubo respuesta patológica completa, no está indicado ningún tratamiento adyuvante.

HER2

Si no recibió neoadyuvancia, está indicada la quimioterapia adyuvante según esquemas validados. Ver capítulo 6.

Si se realizó neo adyuvancia con medicación anti Her2 (bloqueo simple con Trastuzumab o doble bloqueo con Trastuzumab y Pertuzumab) y hay respuesta patológica completa, se debe continuar con trastuzumab adyuvante hasta completar un año (+/- hormonoterapia según estado de los receptores hormonales).

Si se evidencia enfermedad infiltrante residual, se podría considerar según decisión multidisciplinaria y en caso de resultar accesible para la paciente, esquema de AdoTrastuzumab Emtansina en adyuvancia por 14 ciclos como alternativa a continuar con trastuzumab adyuvante hasta completar un año (+/- hormonoterapia según estado de los receptores hormonales).

HORMONOTERAPIA

La hormonoterapia está indicada en los casos con expresión de receptores hormonales a nivel tumoral. En mujeres premenopáusicas se recomienda dar tamoxifeno 20 miligramos día por 5 años y luego considerar prolongar hormonoterapia a 10 años, seleccionando la misma en función de una nueva evaluación del estado menopáusico. En mujeres <35 años, con alto riesgo, por N+ o HER2+, se debe considerar asociar con el tamoxifeno el

bloqueo o la supresión ovárica y caso por caso discutir la anexectomia bilateral.

En mujeres posmenopáusicas se recomienda dar letrozol o anastrozol por 5 años o la secuencia de un inhibidor de la aromatasa y tamoxifeno, seleccionando el tratamiento y la secuencia de acuerdo con las comorbilidades de la paciente. En todos los casos se debe evaluar prolongar el tratamiento a 10 años.

RADIOTERAPIA

La radioterapia adyuvante luego de cirugía conservadora incluye la mama remanente a dosis de 45-50 Gy más sobreimpresión (boost) de 10-16 Gy sobre el lecho tumoral. Además, en caso de axila positiva se recomienda la radioterapia sobre las áreas ganglionares regionales.

Luego de mastectomía, está indicada la radioterapia sobre la pared torácica en todos los casos T3-4 y en los casos con axila positiva, en los cuales también se recomienda la radioterapia sobre las áreas ganglionares regionales. La dosis recomendada para el hecho de mastectomía +/- áreas ganglionares es de 45-50 Gy.

Cáncer de mama estadio IV(M1) y/o recurrencia local/regional irresecable

En las pacientes con cáncer de mama estadio IV, esto es, carcinoma infiltrante metastásico, se debe evaluar la localización de las metástasis, el número y extensión de las mismas, el perfil evolutivo (enfermedad rápidamente evolutiva o estable), factores predictivos (RE, RP, HER2), edad, estado menopáusico, estado funcional (ECOG) y comorbilidades.

En los casos de recaída de un cáncer de mama diagnosticado previamente, también es necesario considerar los tratamientos previos, tolerancia y respuesta a los mismos y el intervalo libre de enfermedad o de progresión. Además, en caso de tratarse de un tumor primario receptor hormonal positivo-HER2 negativo y existir una lesión metastásica accesible a la biopsia se recomienda considerar nueva IHQ de la misma ya que alrededor del 20% de los cánceres mamarios pueden experimentar cambios en el estado de dichos marcadores[34].

En las pacientes oligo-metastásicas estables, además del tratamiento sis-

témico, se podría considerar tratamiento quirúrgico y radioterapia del tumor primario.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

1- RECEPTOR HORMONAL POSITIVO-HER2 NEGATIVO
Para aquellos casos sin crisis visceral, con perfil evolutivo estable y con receptor hormonal positivo se recomienda considerar la hormonoterapia.

En los casos que se encuentran en tratamiento hormonal adyuvante o que lo terminó hace menos de un año, se recomienda:

- En mujeres premenopáusicas: Inhibición o ablación ovárica + Hormonoterapia diferente + Inhibidor CDK 4/6
- En mujeres menopaúsicas: fulvestrant + Inhibidor CDK4/6

En este mismo contexto clínico sin crisis visceral pero con tratamiento hormonal adyuvante terminado hace más de un año, se recomienda:

- En mujeres premenopáusicas: Inhibición o ablación ovárica + Hormonoterapia diferente + Inhibidor CDK 4/6
- Enmujeres menopaúsicas: Inhibidores de Aromatasa + Inhibidor CDK4/6 o Fulvestran + Inhibidor CDK 4/6

En las pacientes con **cáncer mamario HER2 negativo** y sin quimioterapia adyuvante previa con taxanos o que la completaron hace más de un año, se recomienda considerar retomar QT basada en un taxano. Al respecto, se destaca que las dos combinaciones para las cuales se ha demostrado ventaja en la sobrevida respecto al taxano monodroga son docetaxel-capecitabine y gemcitabine-paclitaxel.

En caso de recaída o progresión bajo un taxano o dentro de los 12 meses de haber completado el tratamiento, considerar otros esquemas de quimioterapia (ver capítulo 6).

2- TRIPLES NEGATIVOS

Primera línea sin quimioterapia adyuvante o recurrencia después de seis meses de concluida la adyuvancia
Esquemas de quimioterapia

- Bajo volumen de enfermedad: preferencia por agentes únicos, Paclitaxel semanal, Docetaxel, Carboplatino, Capecitabina, Doxorrubicina liposomal.
- Volumen alto de enfermedad: considerar adición de carboplatino o capecitabina.

En volumen alto de enfermedad se podría considerar la adición de Bevacizumab a Paclitaxel o Bevacizumab + Capecitabina (en pacientes no candidatos a taxanos) esto ha sido validado en tres estudios de fase III: ECOGG 2100, AVADO y RIBBON-1, dichos estudios muestran el aumento de TLP, pero no aumento en la SG.

OBS: en casos seleccionados con discusión en equipo multidisciplinario

- Paclitaxel 90 mg / m2 EV Día 1,8 y 15
- Bevacizumab 10 mg / Kp EV Día 1 y 15

Cada 28 días

Segundas líneas o subsecuentes

- **Refractario a antracíclicos**

-Volumen alto de enfermedad: poliquimioterapia
- Docetaxel + Capecitabina
- Gemcitabina + Paclitaxel
- Gemcitabina + Docetaxel

-Volumen bajo de enfermedad: considerar agentes únicos
- Paclitaxel
- Capecitabina
- Vinorelbina
- Gemcitabina

- **Refractario a antracíclicos y taxanos**

-Volumen alto de enfermedad: poliquimioterapia
- Vinorelbina + Capecitabina
- Capecitabina + Vinorelbina
- Capecitabina + Gemcitabina
- Platino + Gemcitabina
- Oxaliplatino + 5- FU

-Volumen bajo de enfermedad: considerar agentes únicos
- Capecitabina

- Vinorelbina
- Irinotecan
- Gemcitabina

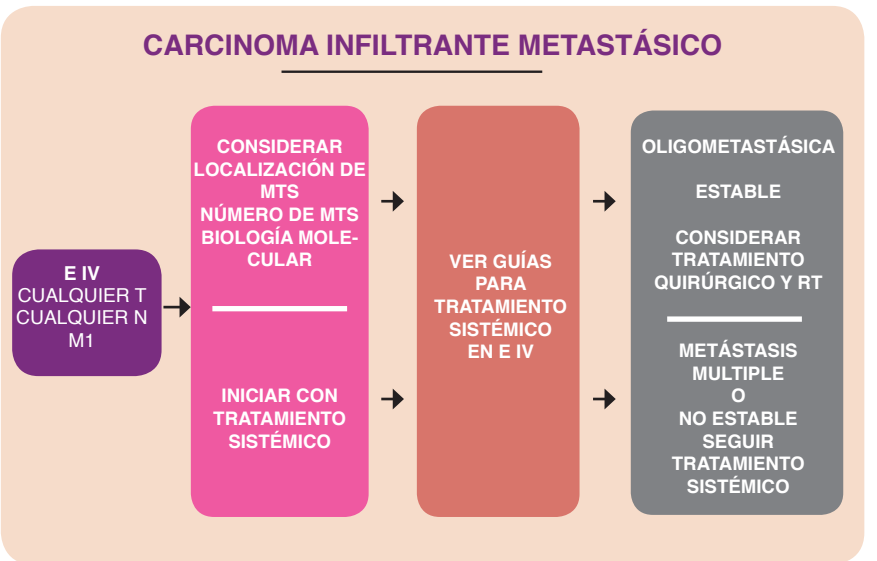
3- LOS CASOS HER2+ **CON CRISIS VISCERAL O PERFIL EVOLUTIVO AGRESIVO** SE RECOMIENDA CONSIDERAR **QUIMIOTERAPIA DE ENTRADA** + BLOQUEO HER2

- En pacientes con **cáncer mamario HER2 positivo, sin tratamiento sistémico previo o que completaron el bloqueo HER2 adyuvante hace mas de un año**, se recomienda manejo con esquema de Docetaxel o Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab. Como alternativa se puede ofrecer quimioterapia más trastuzumab.
- En pacientes con recaída de **cáncer mamario HER2 positivo y que completaron el bloqueo HER2 adyuvante hace menos de un año**, se recomienda tratamiento con Trastuzumab emtansine (TDM1).

Asimismo, se recomienda tratamiento con TDM1 en pacientes que progresan bajo quimioterapia asociada a Trastuzumab o Trastuzumab-Pertuzumab.

ANTE PROGRESION DE LA ENFERMEDAD se recomienda:

- Si se trata de cáncer de mama receptor hormonal negativo: segunda y tercera línea de quimioterapia y seguir con anti-HER2.
- Si se trata de cáncer de mama receptor hormonal positivo: segunda y tercera línea de tratamiento hormonal.
- Cuidados paliativos.



6. TRATAMIENTO SISTÉMICO: QUIMIOTERAPIA Y HORMONOTERAPIA

6.1. Esquemas de quimioterapia

6.1.1. Neo adyuvancia luminal her-2 negativo

De preferencia

AC dosis densas seguido de Paclitaxel dosis densas:
- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 14 días x 4 ciclos (con factores estimulantes de crecimiento de colonias de Granulocitos), seguido de:
- Paclitaxel 175 mg/m2 EV en 3 horas Día 1

Cada 14 días x 4 ciclos (con factores estimulantes de crecimiento de colonias de Granulocitos)

AC dosis densas seguido de Paclitaxel semanal:
- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 14 días x 4 ciclos (con factores estimulantes de crecimiento de colonias de Granulocitos), seguido de:
- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1

Cada 7 día x 12 ciclos

Otros esquemas:

AC seguido de Paclitaxel semanal
- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos, seguido de:
- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1

Cada 7 días x 12 ciclos

AC seguido de Docetaxel:
- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos, seguido de:

• Docetaxel 100 mg/m2 EV Día 1
Cada 21 días x 4 ciclos

EC:
- Epirubicina 100 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 830 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 8 ciclos

TAC:
- Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
- Doxorubicina 50 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 500 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 6 ciclos (con factores estimulantes de crecimiento de colonias de Granulocitos)

En caso de contraindicación a las antraciclinas:

TC:
- Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 6 ciclos

CMF:
- Ciclofosfamida 100 mg/m2 VO Día 1 – 14
- Metotrexate 40 mg/m2 EV Día 1 y 8
- Fluorouracilo 600 mg/m2 EV Día 1 y 8

Cada 28 días x 6 ciclos

6.1.2. Neo adyuvancia triple negativo

Además de los esquemas para RECEPTOR POSITIVO- HER2 negativos referidos previamente, se pueden considerar los esquemas que asocian una sal de platino.
De preferencia, iniciar con los taxanos.

Paclitaxel Carboplatino seguido de AC dosis densas:
- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1
- Carboplatino AUC 2 EV Dia 1 (o AUC 5 cada 21 días)

Cada 7 días x 12 ciclos, seguido de
- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 14 días x 4 ciclos (con factores estimulantes de crecimiento de colonias de granulocitos)

Paclitaxel Carboplatino seguido de AC:
- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1
- Carboplatino AUC 2 EV Dia 1 (o AUC 5 cada 21 días)

Cada 7 días x 12 ciclos, seguido de
- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos

Docetaxel + Carboplatino
- Docetaxel 75 mg / m2 EV Día 1
- Carboplatino AUC 6 EV Dia 1

Cada 21 días x 6 ciclos

6.1.3. Neo adyuvancia en her-2 positivo (incluyendo receptor hormonal positivo)

De preferencia:

TC H P:
- Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
- Carboplatino AUC 6 EV Día 1

CON
- Pertuzumab 840 mg EV Día 1 en la 1era dosis, seguido de 420 mg EV hasta completar 1 año (Si Respuesta Patológica Completa).
- Trastuzumab 8 mg/Kp EV Día 1 en la 1era dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes hasta completar 1 año (Si Respuesta Patológica Completa),

O con
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa).

Cada 21 días por 6 ciclos

AC + THP:
- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos, seguido de:
- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1 cada 7 días x 12 ciclos CON
- Pertuzumab 840 mg EV Día 1 en la primera dosis cada 21 días, seguido de 420 mg EV hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa)

O
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg/Kp EV Día 1 en la 1era dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes hasta completar 1 año (Si Respuesta Patológica Completa)

O
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la 1era dosis cada 21 días hasta completar 1 año (Si Respuesta Patológica Completa)

AC + DH+ P:

- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos, seguido de:

- Docetaxel 100 mg/m2 EV Día 1 cada 21 días x 4 ciclos

CON

- Pertuzumab 840 mg EV Día 1 en la 1era dosis cada 21 días, seguido de 420 mg EV hasta completar 1 año (Si Respuesta Patológica Completa)
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg/Kp EV Día 1 en la 1era dosis, seguido de 6 mg/kp EV las siguientes hasta completar 1 año (Si Respuesta patológica Completa)

O con

- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la 1era dosis cada 21 días hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa)

EN CASO DE CONTRAINDICACIÓN O INEXISTENCIA DEL PERTUZUMAB SON ACEPTABLES LOS SIGUIENTES ESQUEMAS

AC + TH:

- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos, seguido de:

- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1 cada 7 días x 12 ciclos

CON

- Trastuzumab semanal: 4 mg/Kp EV Día 1 en la 1era dosis, seguido de 2 mg / Kp EV las siguientes hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa),

O

- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa),

O

- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis cada 21 días hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa)

ACdd + TH:

- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 14 días x 4 ciclos (Con factores estimulantes de crecimiento de colonias de Granulocitos), seguido de:

- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en Día 1 cada 7 días x 12 ciclos

CON

- Trastuzumab semanal: 4 mg/Kp EV Día 1en la 1era dosis, seguido de

2 mg/Kp EV las siguientes hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa),
O
• Trastuzumab cada 21 días: 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa),
O
Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la 1era dosis cada 21 días hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa).

TCH:
• Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
• Carboplatino AUC 6 EV Día 1
CON
• Trastuzumab 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg/kp EV las siguientes hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa),
O
• Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa).
Cada 21 días por 6 ciclos

EN CASO DE CONTRAINDICACIÓN A ANTRACICLINAS E INEXISTENCIA DEL PERTUZUMAB, CONSIDERAR LOS SIGUIENTES ESQUEMAS

TCH (DE PREFERENCIA):
• Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
• Carboplatino AUC 6 EV Día 1 CON
• Trastuzumab 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes hasta completar 1 año (Si Respuesta Patológica Completa),
O
• Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la 1era dosis hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa)
Cada 21 días por 6 ciclos

Paclitaxel + Trastuzumab:
• Paclitaxel 80mg/m2 EV en 1 hora Día 1 cada 7 días x 12 ciclos
CON
• Trastuzumab semanal: 4 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 2 mg/Kp EV las siguientes hasta completar el Paclitaxel y luego 6 mg / Kp
Cada 21 dias por un año (Si Respuesta Patológica Completa),
O
• Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis cada 21 días hasta completar un año (Si Respuesta Patológica Completa).

6.1.4. Adyuvancia her-2 negativo (receptor hormonal positivo-her2 negativo y triple negativos)

Riesgo intermedio

TC (DE PREFERENCIA).

- Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos

AC

- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1 Cada 21 días x 4 ciclos

CMF

- Ciclofosfamida 100 mg/m2 VO Día 1 – 14
- Metotrexate 40 mg/m2 EV Día 1 y 8
- Fluorouracilo 600 mg/m2 EV Día 1 y 8

Cada 28 días x 6 ciclos

Riesgo alto

AC dosis densas + Paclitaxel dosis densas (DE PREFERENCIA):

- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 14 días x 4 ciclos (con factores estimulantes de crecimiento de colonias de Granulocitos), seguido de:

- Paclitaxel 175 mg/m2 EV en 3 horas Día 1 Cada 14 días x 4 ciclos (con factores estimulantes de crecimiento de colonias de granulocitos)

AC dosis densas + Paclitaxel semanal (DE PREFERENCIA):

- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 14 días x 4 ciclos (con factores estimulantes de crecimiento de colonias de Granulocitos), seguido de

- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1

Cada 7 días x 12 ciclos

AC + Paclitaxel semanal
- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos, seguido de:
- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1

Cada 7 días x 12 ciclos

AC + Docetaxel:
- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos, seguido de:
- Docetaxel 100 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos

EC:
- Epirubicina 100 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 830 mg / m2 EV Día 1

Cada 21 días x 8 ciclos

TAC:
- Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
- Doxorubicina 50 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 500 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 6 ciclos (con factores estimulantes de crecimiento de colonias de granulocitos)

EN CASO DE CONTRAINDICACIÓN A LAS ANTRACICLINAS:

TC
- Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 6 ciclos

CMF:
- Ciclofosfamida 100 mg/m2 VO Día 1 – 14
- Metotrexate 40 mg/m2 EV Día 1 y 8
- Fluorouracilo 600 mg/m2 EV Día 1 y 8

Cada 28 días x 6 ciclos

TRIPLE NEGATIVOS CON NEO ADYUVANCIA PREVIA

CON RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA

- Ningún tratamiento

SIN RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA Capecitabina 2000 mg/m2/día en dos tomas Dia 1 – 14 cada 21 días por 8 ciclos

6.1.5. Adyuvancia en HER-2 positivo sin neo adyuvancia previa

AC + TH (DE PREFERENCIA):

- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos, seguido de:

- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1 cada 7 días x 12 ciclos

CON

- Trastuzumab semanal: 4 mg/Kp EV Día 1 en la 1era dosis, seguido de 2 mg/Kp EV las siguientes hasta completar un año,

O

- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg/kp EV las siguientes hasta completar un año,

O

- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis cada 21 días hasta completar un año

ACdd + TH:

- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 14 días x 4 ciclos (Con factores estimulantes de crecimiento de colonias de Granulocitos), seguido de:

- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en Día 1 cada 7 días x 12 ciclos

CON

- Trastuzumab semanal: 4 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 2 mg/Kp EV las siguientes hasta completar un año,

O

- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg/kp EV las siguientes hasta completar un año,

O

- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la 1era dosis cada 21 días hasta completar 1 año

TCH:

- Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
- Carboplatino AUC 6 EV Día 1

CON

- Trastuzumab 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes hasta completar un año,

O

- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis hasta completar un año

Cada 21 días por 6 ciclos

EN PACIENTES CON COMPROMISO GANGLIONAR N+ SI HAY DISPONIBILIDAD CONSIDERAR AGREGAR EL PERTUZUMAB A LOS ESQUEMAS:

AC + THP (DE PREFERENCIA):

- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos, seguido de:

- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1 cada 7 días x 12 ciclos CON
- Pertuzumab 840 mg EV Día 1 en la primera dosis cada 21 días, seguido de 420 mg EV hasta completar un año
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg / Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes hasta completar un año

O

- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis cada 21 días hasta completar un año

AC + DH+ P (DE PREFERENCIA):

- Doxorubicina 60 mg / m2 EV Día 1
- Ciclofosfamida 600 mg / m2 EV Día 1

Cada 21 días x 4 ciclos, seguido de:

- Docetaxel 100 mg / m2 EV Día 1 cada 21 días x 4 ciclos CON
- Pertuzumab 840 mg EV Día 1 en la primera dosis cada 21 días, seguido de 420 mg EV hasta completar un año
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg / Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes hasta completar un año,

O

- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis cada 21 días hasta completar un año

TCH + P:
- Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
- Carboplatino AUC 6 EV Día 1 CON
- Pertuzumab 840 mg EV Día 1 en la primera, seguido de 420 mg EV hasta completar 1 año
- Trastuzumab 8 mg / Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes hasta completar 1 año,

O
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis hasta completar un año

Cada 21 días por 6 ciclos

6.1.6. Adyuvancia en HER-2 positivo con neo adyuvancia previa

CON RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA
- Trastuzumab 6 mg/kp EV Dia 1 hasta completar un año,

O
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 hasta completar un año

SIN RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA
- Trastuzumab 6 mg/kp EV Dia 1 hasta completar un año,

O
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 hasta completar un año
- A considerar y según disponibilidad.
- Ado Trastuzumab Emtansina 3,6 mg/Kp EV Día 1 cada 21 dias por 14 ciclos

(teniendo en cuenta el aumento de sobrevida libre de enfermedad invasiva demostrado por este tratamiento, sin haber demostrado aun un aumento de la sobrevida global)

6.1.7. Quimioterapia en cáncer de mama metastásico HER2 negativo

MONODROGAS

ANTRACICLINAS:
1. Doxorubicina 60-75 mg/m2 EV Día 1 cada 21 días
2. Doxorubicina 20 mg/m2 EV Día 1 cada 7 días
3. Doxorubicina Liposomal 30- 50 mg/m2 EV Día 1 cada 28 días

NO superar dosis acumulativa de Doxorubicina de 450 mg/m2

TAXANOS:

1. Paclitaxel 175 mg/m2 EV en 3 horas Día 1 cada 21 días
2. Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1 cada 7 días de preferencia

ANTIMETABOLITOS:

1. Capecitabina 1000-1250 mg/m2 cada 12 hs VO Día 1-14 cada 21 días
2. Gemcitabina 800-1200 mg/m2 EV Día 1, 8 y 15 cada 28 días

INHIBIDORES DE MICROTUBULOS:

1. Vinorelbina 25 mg / m2 EV Día 1 cada 7 días

PLATINOS:

1. Carboplatino AUC6 EV Día 1 cada 21-28 días
2. Cisplatino 75 mg / m2 EV Día 1 cada 21 días

OTROS

1. Ciclofosfamida 50 mg/día VO Día 1-21 cada 28 días
2. Docetaxel 60-100 mg/m2 EV Día 1 cada 21 días
3. Docetaxel 35 mg/m2 EV Día 1 cada 7 días x 4 semanas y 2 semanas de descanso
4. Nab Paclitaxel 100-125 mg/m2 EV Día 1,8 y 15 cada 28 días
5. Nab Paclitaxel 260 mg/m2 EV Día 1 cada 21 días
6. Epirubicina 60.90 mg/m2 EV Día 1 cada 21 días

COMBINACIONES:

AC:

- Doxorubicina 60 mg/m2 EV Día 1 (NO superar dosis acumulativa de Doxorubicina de 450 mg/m2)
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días

EC:

- Epirubicina 75 mg/m2 EV Día 1 (NO superar dosis acumulativas de Epirubicina de 900 mg/m2)
- Ciclofosfamida 600 mg/m2 EV Día 1

Cada 21 días

CMF:

- Ciclofosfamida 100 mg/m2 VO Día 1 – 14
- Metotrexate 40 mg/m2 EV Día 1 y 8
- Fluorouracilo 600 mg/m2 EV Día 1 y 8

Cada 28 días

DX:
- Docetaxel 75 mg/m2 EV Día 1
- Capecitabina 950 mg/m2 cada 12 hs VO Día 1-14

Cada 21 días

GT:
- Paclitaxel 175 mg/m2 EV Día 1
- Gemcitabina 1250 mg/m2 EV Día 1 y 8 (después del Paclitaxel)

Cada 21 días

GC:
- Gemcitabina 1000 mg/m2 EV Día 1 y 8
- Carboplatino AUC2 EV Día 1 y 8

Cada 21 días

EN TRIPLE NEGATIVOS

Primera línea sin quimioterapia adyuvante o recurrencia después de seis meses de concluida la adyuvancia

Esquemas de quimioterapia
- Bajo volumen de enfermedad: preferencia por agentes únicos, Paclitaxel semanal, Docetaxel, Carboplatino, Capecitabina, Doxorrubicina liposomal
- Volumen alto de enfermedad: considerar adición de carboplatino o capecitabina.

En volumen alto de enfermedad se podría considerar la adición de Bevacizumab a Paclitaxel o Bevacizumab + Capecitabina (en pacientes no candidatos a taxanos). Esto ha sido validado en tres estudios de fase III: ECOGG 2100, AVADO y RIBBON-1, dichos estudios avalan la aumento de TLP, pero no aumento en la SG.
OBS: en casos seleccionados con discusión en equipo multidisciplinario

- Paclitaxel 90 mg/m2 EV Día 1,8 y 15
- Bevacizumab 10 mg/Kp EV Día 1 y 15

Cada 28 días

Segundas líneas o subsecuentes

- **Refractario a antracíclicos**
  Volumen alto de enfermedad: poliquimioterapia
  - Docetaxel + Capecitabina
  - Gemcitabina + Paclitaxel
  - Gemcitabina + Docetaxel

  Volumen bajo de enfermedad: considerar agentes únicos
  - Paclitaxel
  - Capecitabina
  - Vinorelbina
  - Gemcitabina
- **Refractario a antracíclicos y taxanos**
  Volumen alto de enfermedad: poliquimioterapia
  - Vinorelbina + Capecitabina
  - Capecitabina + Vinorelbina
  - Capecitabina + Gemcitabina
  - Platino + Gemcitabina
  - Oxaliplatino + 5- FU

  Volumen bajo de enfermedad: considerar agentes únicos
  - Capecitabina
  - Vinorelbina
  - Irinotecan
  - Gemcitabina

6.1.8. Quimioterapia en cáncer de mama metastásico HER2 positivo

Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel:

- Pertuzumab 840 mg EV Día 1 en la primera dosis cada 21 días, seguido de 420 mg EV
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg / Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis cada 21 días
- Docetaxel 75-100 mg / m2 EV Día 1

Pertuzumab Trastuzumab Paclitaxel:

- Pertuzumab 840 mg EV Día 1 en la primera dosis cada 21 días, seguido de 420 mg EV
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg/kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab semanal: 4 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 2 mg/Kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis cada 21 días
  Paclitaxel 80 mg / m2 EV en 1 hora Día 1 cada 7 días o 175 mg/m2 EV en 3 horas Día 1 cada 21 días

OTROS

Ado Trastuzumab Emtansina: 3,6 mg/Kp EV Día 1 cada 21 días

Paclitaxel / Carboplatino / Trastuzumab:

- Paclitaxel 175 mg/m2 EV Día 1
- Carboplatino AUC 6 EV Día 1
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg/kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis cada 21 días

Paclitaxel y Carboplatino semanal / Trastuzumab:

- Paclitaxel 80 mg/m2 EV Día 1, 8 y 15
- Carboplatino AUC 2 EV Día 1, 8 y 15

Cada 28 días

- Trastuzumab cada 7 días: 4 mg/Kp EV Día 1 en la 1era dosis, seguido de 2 mg/kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la 1era dosis cada 21 días , o
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg / Kp EV Día 1 en la 1era dosis, seguido de 6 mg/kp EV las siguientes

Paclitaxel / Trastuzumab:

- Paclitaxel 80 mg/m2 EV en 1 hora Día 1 cada 7 días, o
- Paclitaxel 175 mg/m2 EV en 3 horas cada 21 días
- Trastuzumab cada 7 días: 4 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 2 mg/kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis cada 21 días , o
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg/kp EV las siguientes

Docetaxel / Trastuzumab:

- Docetaxel 35 mg/m2 EV Día 1, 8 y 15, o
- Docetaxel 75-100 mg/m2 EV Día 1 cada 21 días
- Trastuzumab cada 7 días: 4 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 2 mg/kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg/Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg/kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la primera dosis cada 21 días

Vinorelbina / Trastuzumab:

- Vinorelbina 25 mg/m2 EV Día 1 cada 7 días
- Trastuzumab cada 7 días: 4 mg / Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 2 mg/Kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg / Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg / kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la 1era dosis cada 21 días

Capecitabina / Trastuzumab:

- Capecitabina 1000-1250 mg cada 12 horas VO Día1-14
- Trastuzumab cada 7 días: 4 mg / Kp EV Día 1 en laprimera dosis, seguido de 2 mg/kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab cada 21 días: 8 mg / Kp EV Día 1 en la primera dosis, seguido de 6 mg/kp EV las siguientes, o
- Trastuzumab 600 mg SC Día 1 desde la 1era dosis cada 21 día

6.2. HORMONOTERAPIA

6.2.1. Hormonoterapia en pacientes de Cáncer de Mama Temprano

Pacientes premenopáusicas, con riesgo bajo o moderado

Tamoxifeno 20 mg/día por 10 años. A los 5 años reevaluar estatus menopaúsico para continuar **5 años más** con Inhibidores de la Aromatasa o con Tamoxifeno.
Toda paciente en tratamiento con tamoxifeno debe hacer un control de endometrio con ecografías transvaginales.

Pacientes premenopáusicas, con riesgo alto (por ej. <35 años, N+, Her2+, G III)

Se recomienda supresión ovárica química o ooforectomía quirúrgica + Tamoxifeno 20mg/d por 5 años más y luego, considerar completar 10 años con hormonoterapia, según estado menopáusico.

Pacientes posmenopáusicas

Se recomienda:

- *Inhibidor de la Aromatasa* (anastrozol 1 mg/dia o letrozol 2,5 mg/dia si IMC >30), durante cinco años.
- Calcio y Vitamina D
- En caso de osteopenia/osteoporosis, adicionar Ácido Zoledrónico 4 mg EV cada 6 de acuerdo con pautas terapéuticas internacionales de referencia
  O
- UnInhibidor de la Aromatasa por 2 a 3 años y luego completar 7 años con Tamoxifeno 20 mg/d o Tamoxifeno 20 mg/d por 2 a 3 años y completar 7 años con inhibidor de aromatasa.
- En pacientes que utilizan los Inhibidores de la Aromatasa, se debe monitorizar la densidad ósea y el perfil lipídico anualmente.

6.2.2. Hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado

Hormonoterapia de primera línea

- Pacientes premenopáusicas:
  1) Hormonoterapia exclusiva

- Tamoxifeno 20 mgr. (si no lo recibió previamente o fue discontinuado hace más de 1 año y no existen contraindicaciones).

- Si existen contraindicaciones para el tamoxifeno considerar la ablación ovárica, (agonistas LHRH u ooforectomía quirúrgica) +/- un inhibidor de la aromatasa (IA).

2) Hormonoterapia (agonista LHRH + inhibidor de la aromatasa o tamoxifeno) asociada con inhibidor de CDK4/6

- Pacientes postmenopáusicas:

1. Hormonoterapia exclusiva
   - Inhibidores no esteroideos de la aromatasa (anastrazole, letrozole) o tamoxifeno (si no lo recibió previamente o el intervalo libre de recaída/progresión es mayor de un año y no existen contraindicaciones).
2. Hormonoterapia asociada con terapia biológica
   - (Inhibidor de CDK-4/6) + Fulvestrant

Hormonoterapia de segunda línea y más

Postmenopáusicas y premenopáusicas.

- De preferencia:
- Fulvestrant + Inhibidores de CDK4 y 6: en las pacientes premenopáusicas debe asociarse un agonista LHRH).
- Fulvestrant (dosis carga 500 mg i/m: D1, 14 y 28. Luego, 500mg i/m cada 28 días).
- Opciones con menor probabilidad de beneficio:
- Exemestane
- Everolimus + exemestane

No hay datos que respalden el uso de una combinación de inhibidor de CDK4/6 y HT como terapia de mantenimiento después de la quimioterapia, por lo que en caso de optar por realizar tratamiento de mantenimiento debe realizarse con HT exclusiva.

7. SEGUIMIENTO

7.1. Seguimiento en pacientes no metastásicas

Los objetivos del seguimiento de una mujer tratada por cáncer de mama en estadio no metastásico son los siguientes:

- Detección de recidivas locoregionales.
- Detección de recidivas a distancia.
- Detección de nuevos cánceres.
- Detección de efectos colaterales del tratamiento.
- Educación de las pacientes y evaluación de adherencia al tratamiento.

La detección de nuevos cánceres, recaídas locoregionales y a distancia
Requieren de la realización de una historia clínica completa y examen físico:

- Los primeros tres años: cada tres a cuatro meses
- del cuarto al quinto año: cada seis meses
- a partir del quinto año: control anual

Los estudios de rutina incluyen

1- **MAMOGRAFÍA** de forma anual. En las pacientes con tratamiento conservador se recomienda realizar una mamografía a los seis meses de finalizada la radioterapia y luego seguir el control con una mamografía anual.
   - Mamografía en pacientes reconstruidas no está indicada generalmente de rutina (la mamografia de la mama sana si).

2- **ECOGRAFÍA MAMARIA** como estudio complementario de la mamografía y para evaluación de axilas y lechos de mastectomía.
Ayuda a la evaluación de mamas reconstruidas.

3- **RESONANCIA MAGNÉTICA** de la mama. En casos determinados. Seguimiento de mamas densas, mamas reconstruidas, control de prótesis previa evaluación ecográfica.

En ausencia de síntomas y signos sugestivos de metástasis no está recomendado realizar estudios de laboratorio o estudios de imagen para la detección de metástasis, si bien queda a criterio clínico de los médicos tratantes el pedido de estudios necesarios en el contexto del control de los efectos colaterales del tratamiento realizado, así como otros estudios dirigidos según el criterio médico.

Otros estudios de rutina:

- En pacientes con hormonoterapia:
  - Con Tamoxifeno: ecografía ginecológica transvaginal
  - Inhibidores de la Aromatasa: densitometría ósea anual

Efectos colaterales de los tratamientos realizados

Interrogatorio dirigido buscando efectos colaterales de los tratamientos recibidos.

Pacientes que recibieron quimioterapia por ejemplo antraciclinas, ecocardiografia de control.

Educación y rehabilitación del miembro superior. Diagnóstico y seguimiento activo del linfedema, con acompañamiento kinesiológico para evitar el empeoramiento.

Educación y monitoreo del paciente

Asesoramiento genético.

- Consejería genética.
- Interrogatorio periódico para evaluar posibles cambios en la historia familiar o en los test genéticos.

Valorar adherencia al tratamiento

Acompañamiento psicológico para ayudar a la adherencia al tratamiento, aumentando la sensación de control, dando apoyo emocional y procurando detectar posibles necesidades psicológicas.

Acompañamiento y apoyo nutricional, incentivando el estilo de vida saludable, mantener el peso según el IMC, evitar el consumo de alcohol y el tabaco, entre otros.

7.2. Seguimiento de la paciente metastásica

La historia clínica y el examen físico regular son importantes para seguir la evolución de la enfermedad, así como la realización de los estudios laboratoriales de rutina, marcadores tumorales, estudios imagenológicos adecuados para la evaluación del tratamiento que está recibiendo y la evolución de la enfermedad.

Este monitoreo es importante de a fin de evitar continuar tratamientos no beneficiosos para la paciente y que puedan causar más toxicidad (ver esquema de tratamiento por estadios, EIV y esquemas de QT) y el oncólogo debe hacer partícipe al paciente ampliamente informado en las decisiones a tomar.

Este seguimiento debe ser regular e indefinido, y sobre todo, es importante el acompañamiento psicológico y la intervención de los especialistas en cuidados paliativos a fin de manejar de una forma más efectiva los síntomas que puedan ir presentándose, incluyendo los efectos adversos del tratamiento. Esto contribuye a evitar el abandono del tratamiento y más aún cuando frente a progresión de la enfermedad y/o toxicidad inaceptable, se decida no continuar con tratamiento oncoespecífico.

8. ANATOMÍA PATOLÓGICA

8.1. FASE PRE ANALÍTICA

8.1.1. Principios generales

El manejo del espécimen quirúrgico comienza en la sala de operaciones. El tipo de procedimiento quirúrgico depende de si se ha logrado un diagnóstico preoperatorio. Si no existe diagnóstico preoperatorio, el procedimiento quirúrgico sería en forma de biopsia abierta (ver sección 8.1.5). Según las guías de Cirugía, esos especímenes diagnósticos deben restringirse a la escisión de la lesión con mínimo tejido circundante. Estos especímenes pesan menos de 20 gramos y deben pesarse en el laboratorio de patología y el resultado incluido en el informe de patología. La lesión podría no ser palpable, y tal vez requiera localización guiada por imágenes y la utilización de un arpón, tinta o radioisótopo. La biopsia intraoperatoria por congelación es inapropiada para lesiones detectadas por screening.

Si el diagnóstico preoperatorio es benigno, la lesión sería extirpada a pedido del paciente.

Si el diagnóstico preoperatorio es maligno, el procedimiento quirúrgico es terapéutico. El tipo de cirugía depende de la naturaleza, tamaño y localización de la lesión y de la elección del paciente. El patólogo debe conocer el método quirúrgico, los límites anatómicos de la pieza y el aspecto radiológico (masa o microcalcificaciones).

8.1.2. Hoja de pedido de patología

Debe estar completa para acompañar el frasco conteniendo el espécimen y debe incluir:

- Nombre, apellido, edad, sexo del paciente
- Número de cédula de identidad y número de ficha clínica
- Fecha y hora de la cirugía
- Cantidad de frascos enviados y su contenido
- Hallazgos clínicos: lado de la mama, cantidad de lesiones con sus tamaños, localización (cuadrante/reloj), historia de tratamiento neoadyuvante con la respuesta clínica
- Hallazgos radiológicos: tipo de anormalidad, clasificación, tamaño y localización
- Resultado de su biopsia previa y laboratorio de origen
- Diagrama con los indicadores de orientación
- Para linfonodos: centinela, niveles

Figura 1. Ejemplo de Hoja de Pedido.

Nombre y apellido del paciente: .....

Edad: ..... Sexo: ..... CI:..... Núm. De H. Clínica:.....

Sala de internación: .....

Fecha de Procedimiento: ..... Hora: ..... Médico tratante: .....

Tipo de espécimen:

Secreción por pezón
Punción aspiración por aguja fina
Biopsia con aguja gruesa
Biopsia incisional
Biopsua excisional (tumorectomía)
Cuadrantectomía
Mastectomía

Datos Clínicos:

Masa palpable de _____ cm
Anormalidades del pezón
Anormalidades de la piel
Tto Neoadyuvante: sí no

Score Clínico:

1. Normal
2. Benigno
3. Equívoco
4. Sospechoso
5. Maligno

Localización:

Lado: Derecha Izquierda
Cuadrante: Sup. Ext. Sup. Int. Inf. Ext. Inf. Int.

Score Ultrasonido:

1. Normal
2. Benigno
3. Equívoco
4. Sospechoso
5. Maligno

Score Mamografía:

1. Normal
2. Benigno
3. Equívoco
4. Sospechoso
5. Maligno

Procedimiento axilar:

Ninguno
Centinela
Niveles
Vaciamiento

Datos imagenológicos:

Lesión Única
Lesión múltiple
Tumor
Calcificaciones

Tamaño: ____ mm

Obs.:

Solicito IHC: sí no

Receptores Hormonales Her-2

Diagnóstico Anatomopatológico previo: .....

.....

Número de Biopsia: ..... Institución/Laboratorio: .....

Diagrama y observaciones:

Firma y Sello:

8.1.3. Manejo del espécimen en sala de cirugía

- El cirujano debe orientar todas las piezas quirúrgicas. Si hay más de una pieza quirúrgica, se debe especificar como están orientadas entre sí.
- Si se realiza una radiografía intraoperatoria para las lesiones que no son palpables, este informe debe ser enviado al patólogo junto con la pieza.
- Las piezas deben ser enviadas inmediatamente al laboratorio de patología en formol tamponado al 10%, en al menos el doble del volumen

de la pieza en un recipiente adecuado para la pieza.

- Recipiente adecuado para mastectomías: tupper con tapa de al menos 30 cm de largo por al menos 20 cm de largo por aproximadamente 15 cm de alto.

Figura 2. Ejemplo de recipiente adecuado para mastectomía.

Si el tiempo de transporte hasta el laboratorio va a ser prolongado, se debe cortar la pieza a nivel del tumor a través de la cara posterior. Se debe realizar una única sección, sin seccionar la pieza completa a nivel del tumor, para su adecuada fijación.

Figura 3. Sección a nivel de la cara posterior del espécimen (fotografía)

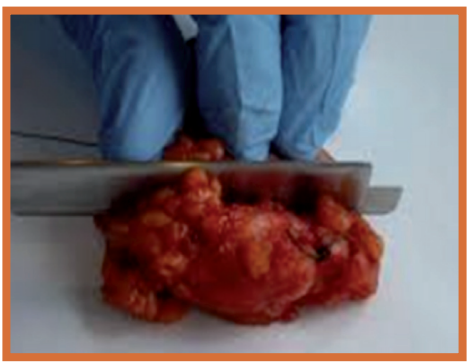
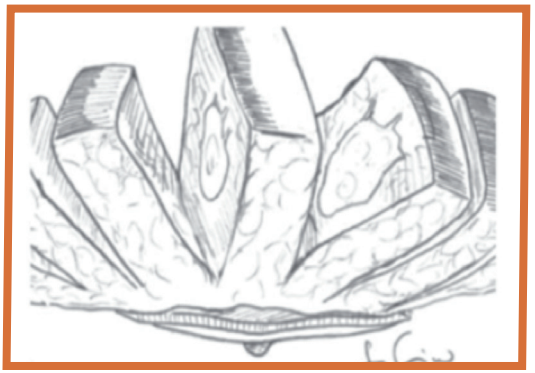


Figura 4. Sección a nivel de la cara posterior del especimen (esquema).



8.1.4. Manejo de la pieza quirúrgica en el laboratorio de patología

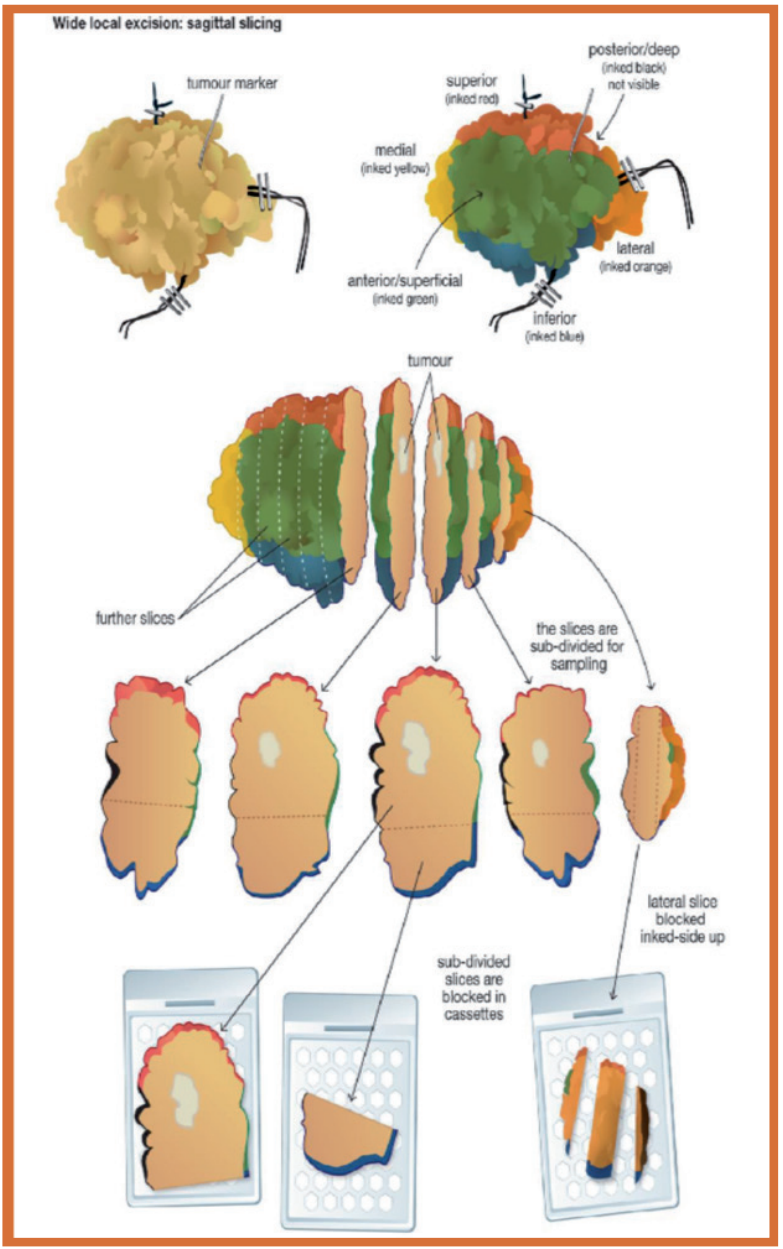
Piezas de resección guiadas por arpón (sin diagnóstico previo)

- Medir la pieza, pintar y cortar en rodajas de 3 a 5 mm.
- Radiografiar los cortes, si la lesión no es palpable y tiene calcificaciones.
- Incluir in toto para piezas que miden hasta 3 cm de eje máximo.
- Incluir toda la lesión en uno o más bloques, si la masa es grande o la lesión es difusa –CDIS, lobulillar- (contiguos por el eje mayor y anotar para orientar).
- Lesiones irregulares no medibles, usar las medidas por imágenes.
- Si no se ven calcificaciones en los cortes, radiografiar los bloques.
- Si hubo una biopsia previa y el tumor está subrepresentado, utilizar las imágenes como medida final ante la falta del "gold standard".

Resecciones amplias con fines terapéuticos. (cirugías conservadoras): para carcinoma invasivo que se presenta como "masa"

- Indicar si la resección abarca desde el tejido celular subcutáneo has ta la fascia muscular en profundidad (es decir, si hay tejido mamario en profundidad o superficialmente).
- Establecer la forma de orientación del espécimen con el cirujano (hilos, grampas, ej: short=sup.; long=lat. u otros).
- Medir el espécimen en tres dimensiones.
- Pintar los márgenes, de ser posible con al menos dos colores.
- Cortar en rodajas perpendiculares al eje medio-lateral.
- Informar, tamaño (3D), estado de los MQs y distancia a los MQs (todos).
- El número de bloques depende del tumor, al menos tres.
- Examinar tejido adyacente al tumor (CDIS, invasión vascular).

Figura 5. Esquema de macroscopía para resecciones amplias con fines terapéuticas.



- En material fragmentado, medir el diámetro tumoral mayor en cada fragmento y sumar (poco preciso es, mejor si se pueden orientar los fragmentos) o depender del tamaño por imágenes.
- Todos los MQs deben ser muestreados, especialmente, el más cercano y el que tiene relación con el pezón (si está incluido en la pieza).

Resecciones amplias con fines terapéuticos. (cirugías conservadoras): Para carcinoma intraductal que se presenta como "microcalcificaciones".

- Estrategia radiológica-patológica (lesiones no palpables o visibles).
- Indicar si la resección no abarca desde el tejido celular subcutáneo a la fascia en profundidad (es decir si hay tejido mamario en profundidad o superficialmente).
- Establecer la forma de orientación del espécimen con el cirujano (hilos, grampas, ej: short=sup.; long=lat. U otros). **Indicar el MQ más cercano al pezón.**
- Medir el espécimen en tres dimensiones.
- Pintar los márgenes, de ser posible más de un color.
- Cortar en rodajas perpendiculares al eje medio-lateral.
- Radiografiar la pieza previo al envió para confirmar si la lesión está presente.
- Disponer de las radiografías intraoperatorias para manejar la pieza.
- Medir el espécimen en tres dimensiones.
- Pintar los márgenes, de ser posible más de un color.
- Cortar en rodajas perpendiculares al eje medio-lateral.
- Anotar sitios de toma de cortes en un esquema correlacionable con la Rx.
- Fotografiar o dibujar para indicar los hallazgos macroscópicos.
- Indicar sitio de biopsia previa (si lo hay).
- Describir lesión macroscópica o radiológica, tamaño y distancia de los MQs.
- El número de bloques depende del tamaño de la lesión (hasta 3 cm incluir todo).
- Indicar sitio de toma de muestras.
- Incluir márgenes y tejido adyacente de las lesiones (para no subestimar el tamaño de la lesión). Incluir al menos 1 bloque x cm de la "lesión".
- Tejido "proximal" y "distal" a las calcificaciones.
- Todos los MQs deben ser muestreados, especialmente el más cercano y el que tiene relación con el pezón.
- Cualquier "masa" debe ser incluida.

- En material fragmentado, medir el diámetro tumoral mayor en cada fragmento y sumar (poco preciso es, mejor si se pueden orientar los fragmentos) o depender del tamaño por imágenes.

Resecciones de la cavidad, "shaving".

- Si se envían cortes adicionales de la "cavidad" o "lecho".
- Cada sitio debe ser claramente identificado y examinado separadamente.
- Una de las "caras" debe ser apropiadamente identificada por el cirujano. Se miden (grosor) y se pinta la cara externa (nuevo MQ).
- Incluir todo (uno a dos bloques) o lo más significativo si es muy grande, perpendicular al MQ.

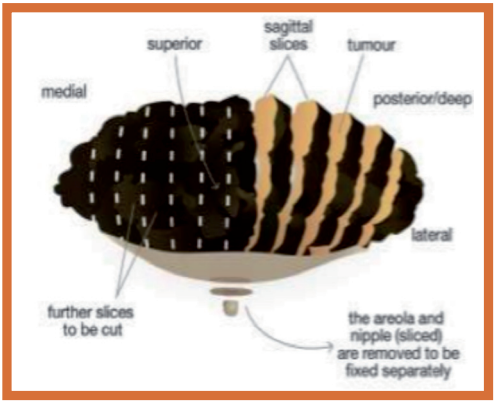
Piezas de Reescisión: material remitido adicional (MQ muy cercano pos radiografía intraoperatoria, "induración" palpable cerca del MQ

- Puede ser durante el mismo acto operatorio, luego del informe de la pieza operatoria o luego de una "biopsia con fines diagnósticos", deben ser apropiadamente orientados por el cirujano.
- Medir el espécimen y cortar en forma seriada (3 a 5 mm).
- Identificar los cortes para correlacionar los hallazgos, poner énfasis en el nuevo MQ (no tanto exhaustivamente en la lesión residual).
- Si hay tumor residual el tamaño tumoral, debe ser estimado lo mejor posible (es óptimo si puede ser bien orientado), sumando el diámetro tumoral mayor en las piezas separadas.
- Si hay tumor residual, se debe consignar la distancia del tumor al MQ; si no hay tumor, se debe consignar el espesor de la pieza como distancia al MQ.

Mastectomías para carcinoma invasivo que se presenta como "masa":

- Usualmente visibles por radiología y en la pieza operatoria.
- Se debe pintar con tinta el margen posterior y cortando en rebanadas antes de ser incluido en formol.
- **No fijar mastectomías sin incisión previa del tumor.**
- La mala fijación impide valorar bien el tipo tumoral, grado histológico, invasión vascular y el estado de receptores hormonales.
- El recipiente debe ser adecuado y con una cantidad adecuada de formol (al menos dos veces el volumen).
- Los cortes se hacen convencionalmente desde el plano posterior a intervalos máximos de 10 mm, luego de pintar el MQ posterior con tinta china. Si la pieza no preserva, la piel se debe utilizar al menos dos colores.

Figura 6. Esquema de macroscopía para piezas de mastectomía.



- Las zonas no tumorales deben ser cortadas a intervalos de 10 mm, examinadas visualmente y por palpación. Cualquier anormalidad se debe identificar en un esquema, se indica su relación con el tumor y se toma muestra.
- Se debe consignar el tamaño tumoral en 3D.
- Si son múltiples tumores, se debe anotar las distancias entre ellos y sus dimensiones.
- Se recomienda tomar muestra del tejido "interpuesto" (tejido sano o sitio de extenso CID).
- El tejido peritumoral se deben incluir para evaluar CID, invasión vascular y para valorar el margen tumoral (puede ser mayor al macroscópicamente evidente).
- El tejido "no lesional" debe ser examinado y palpado buscando cualquier otra anormalidad. Estas se deben describir, indicar su posición y muestrear.
- Se debe buscar ganglios linfáticos intramamarios o "bajos" en la zona lateral.
- Examinar el pezón con un corte coronal para evaluar todos los ductos y cortes sagitales de la piel para evaluar una Enfermedad de Paget oculta.
- Medir la distancia del T al pezón facilita el tamaño lesional si hay CID en los ductos galactóforos. De ser posible, incluir cortes de los demás cuadrantes. El MQ debe ser examinado histológicamente, si el T está muy próximo. Lo mismo para piezas con conservación de la piel.

Figura 7. Esquema de macroscopía para piezas de mastectomía.

Mastectomías para carcinoma intraductal que se presenta como calcificaciones por mamografía:

- Usualmente visibles por radiología pero no muy evidentes en la pieza operatoria, se recomienda una estrategia radiológica-patológica.
- Todas las piezas deben estar apropiadamente orientadas por el cirujano.
- Los cortes se hacen convencionalmente desde el plano posterior a intervalos máximos de 10 mm, luego de pintar el MQ con tinta china. Si la pieza no preserva la piel, se debe utilizar al menos dos colores.
- Se debe fijar luego de los cortes lo más rápido posible, especialmente

si hay zonas induradas sospechosas de invasión.

- Luego de la fijación y con cortes adicionales post-fljación se podrían hacer radiografías de la pieza para incluir los sitios de calcificación o de anomalías radiológicas.
- Un marcador radiológico (clip, arpón) o identificación del sitio de biopsia previa facilitara la localización de la zona patológica.
- Incluir márgenes y tejido adyacente de las lesiones (para no subesti mar el tamaño de la lesión). Incluir al menos 1 bloque x cm de la "lesión".
- Cualquier masa o induración debe ser incluida para descartar un carcinoma invasor.
- El tejido "no lesional" debe ser examinado y palpado buscando cual quier otra anormalidad. Estas se deben describir, indicar su posición y muestrear.
- Se debe buscar ganglios linfáticos intramamarios o "bajos" en la zona lateral.
- Examinar el pezón con un corte coronal para evaluar todos los ductos y cortes sagitales de la piel para evaluar una Enfermedad de Paget oculta.
- Medir la distancia del T al pezón facilita el tamaño lesional si hay CID en los ductos galactóforos.
- De ser posible incluir cortes de los demás cuadrantes.

Mastectomías para completar una resección amplia con márgenes inadecuados:

- La pieza debe ser pintada, cortada y fijada como previamente se ha mencionado. El sitio de biopsia previa será evide te (cavidad, necrosis grasa y tejido de granulación).
- Cortes de las paredes de la cavidad con énfasis en la zona descrita como comprometida (mejor si se dispone del reporte patológico pre vio) y de cualquier sitio macroscópicamente sospechoso.
- Examinar el pezón con un corte coronal para evaluar todos los ductos y cortes sagitales de la piel para evaluar un Paget oculto.
- De ser posible incluir cortes de los demás cuadrantes si hay áreas sospechosas macroscópicamente.

Escisiones amplias post tratamiento neoadyuvante

- Es CRUCIAL la información en la hoja de pedido de Patología.
- Localización : utilizar un marcador de tipo "clip"
- Si hay tumor palpable: manejo igual a las piezas sin neoadyuvancia
- Si el tumor es menor que lo descrito antes del tratamiento, se debe

muestrear la zona alrededor del tumor.
- Si hay respuesta parcial o completa, la evidencia macroscópica puede ser difícil, se debe localizar el lecho tumoral (fibrosis) y medirlo con 3 dimensiones. El mismo debe ser extensamente muestreado.
- El sitio tumoral previo también debe ser extensamente muestreado.
- Se debe muestrear extensamente los márgenes.
- Los ganglios linfáticos en estas piezas son sumamente difíciles de identificar.
- No se recomienda enviar estas piezas para biopsia intraoperatoria (extra-operatoria).

Linfonodos

- Cada espécimen de linfonodo que está en frascos distintos debe estar identificado por el cirujano.
- Se debe realizar una disección y palpación minuciosa para identificar los linfonodos.
- Para linfonodos mayores a 4mm, se realizan cortes perpendiculares al eje máximo, a intervalos de 2mm.
- Los linfonodos menores a 4mm se hemiseccionan.
- En los casos de Ganglio Centinela, se incluye el linfonodo totalmente en una cápsula.
- Para los linfonodos que no son centinela: se incluye al menos una sección de cada linfonodo en una cápsula (hasta cuatro por cápsula).

8.2. FASE ANALÍTICA

8.2.1. Datos que debe contener el informe histopatológico:

- Nombre, apellido, edad, sexo, número de ficha clínica, número de cédula de identidad del paciente
- Fecha de la cirugía
- Fecha de recepción en el laboratorio de patología
- Lado del espécimen (mama derecha o izquierda)
- Localización de la lesión (cuadrantes/reloj)
- Si son lesiones únicas o múltiples
- Si se recibieron los datos imagenológicos

8.2.2. Datos de la macroscopía

- Tipo de espécimen: mastectomía, cuadrantectomía, tumorectomía, biopsia por agua gruesa, vaciamiento ganglionar, etc.
- Peso y medidas del espécimen en su totalidad.

- Presencia o no de piel, complejo areola-pezón, prolongación axilar, etc.
- Lesion(es) identificada(s): medidas (tres dimensiones), aspecto macroscópico, distancia de los márgenes recalcando cual es el más cerca no, distancia de la piel y el pezón.
- Presencia o no microcalcificaciones
- Aspecto macroscópico del tejido no tumoral
- Presencia o no de linfonodos: cantidad, tamaño y localización
- Cantidad de las cápsulas especificando el contenido de cada una.
- Especificar cuantas secciones están incluidas en cada cápsula.

8.2.3. Datos de la microscopía

Para biopsias cilíndricas con aguja gruesa: El informe debe contener los siguientes datos:

- El tipo histológico del tumor infiltrante según la clasificación de la WHO 2019.
- La gradación histológica según el sistema combinado de Nottingham (especificando cada uno de los componentes).
- Cuantos fragmentos cilíndricos están afectados por el tumor.
- Presencia o ausencia de carcinoma in situ.
- Presencia de invasión linfovascular y/o perineural.

Para las demás piezas quirúrgicas: El informe debe contener los siguientes datos:

Tamaño tumoral:

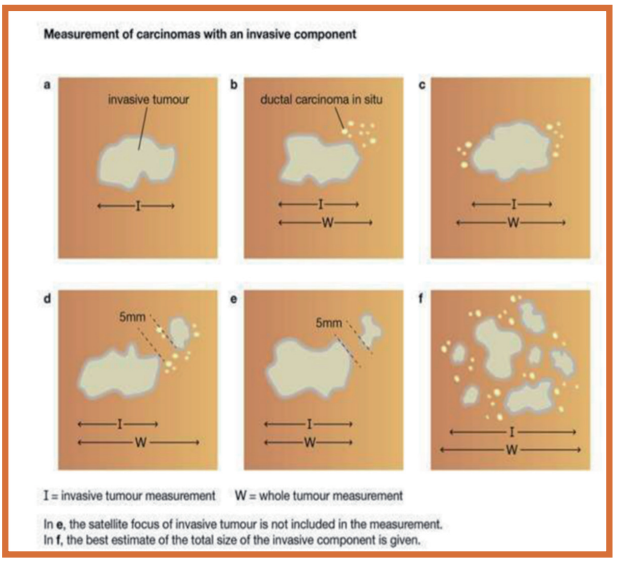
- Se utiliza la medida de la macroscopía. Si no hay concordancia con la medida de la microscopía, se debe tomar en cuenta la medida de la microscopía. Se mide en milímetros.

- Se debe especificar el tamaño del componente infiltrante y del componente in situ, en milímetros si es posible. El tamaño del componente infiltrante contiguo de mayor tamaño corresponde a la categoría T del TNM.

- Si hay dos focos tumorales separados por más de cinco mm de tejido mamario sano, se considera como dos tumores. La categoría T corresponde al tumor de mayor tamaño en la estadificación TNM y se debe agregar el sufijo "m" (multiple).

- Si el tejido mamario que está entremedio contiene focos de tumor infiltrante o de CDIS (carcinoma ductal in situ), se incluye dicho foco tumoral como parte del tumor principal (no como dos tumores).

Figura 8. Esquema de medición del tamaño tumoral con componente infiltrante.



- En casos de CDIS puro o neoplasias lobulillares in situ pleomórficas, medir el tamaño de la lesión.
- En casos de neoplasias lobulillares in situ clásicas, no es necesario medir (debido a que son lesiones multifocales).
- Si hay dos focos tumorales con histología diferente: se trata de múltiples tumores primarios sincrónicos.

Tipo histológico: según la clasificación de la WHO 2019

Grado histológico: se utiliza el Sistema Combinado de Nottingham (Scarff-Bloom-Richardson modificado por Elston-Elli) que incluye 3 criterios cuyos scores se suman:

- Formación de túbulos: score de 1, 2 o 3
- Pleomorfismo nuclear: score de 1, 2 o 3
- Número de mitosis: score de 1, 2 o 3

Sumando los tres criterios, se obtiene un score final:

- Grado 1 Bien diferenciado: score de 3, 4 o 5
- Grado 2 Moderadamente diferenciado: score de 6 o 7
- Grado 3 Pobremente diferenciado: score de 8 o 9

Extensión tumoral (definir si los elementos están presentes o no):

- Piel: definir si el carcinoma infiltrante infiltra dermis o epidermis, con o sin ulceración.
- Pezón: presencia o no de enfermedad de Paget del pezón
- Músculo esquelético: presencia o no de infiltración tumoral

Invasión vascular-linfática: presencia, ausencia, o no determinable. Especificar si es invasión vascular-linfática en la dermis.

Microcalcificaciones: presentes o ausentes en tejido tumoral infiltrante, tejido con CDIS o en tejido mamario normal.

Estado de los márgenes:

Tumor infiltrante o CDIS: en el caso de márgenes libres, especificar la distancia (en mm) de todos los márgenes, remarcando cuál es el más cercano. Margen comprometido se refiere a: *células tumorales con tinta*.
Se debe especificar cuál es el margen comprometido y la extensión del compromiso: focal (un foco de menos de 4mm), multifocal (dos o más focos) o extenso (más de 5mm)

Linfonodos:

- Cantidad de linfonodos examinados en total.
- Cantidad de linfonodos con macrometástasis (mayor a 2mm) y presencia o ausencia de extensión extracapsular. El tamaño del componente extranodal debe formar parte del tamaño total de la metástasis.
- Cantidad de linfonodos con micrometástasis (ente 2 mm y 0,2 mm o más de 200 células).
- Cantidad de linfonodos con células tumorales aisladas (tamaño igual o menor a 0,2mm o cantidad de células igual o mayor a 200).
- Presencia, ausencia y tamaño del depósito tumoral de mayor tamaño: en mm.
- Observación: los depósitos tumorales en la grasa axilar se consideran linfonodos positivos, al menos que se identifique tejido mamario o CDIS circundente (en ese caso, no se consideran linfonodos positivos).

En piezas post tratamiento neoadyuvante

Efecto del tratamiento en la mama:

- No se constata respuesta patológica al tratamiento previo en el tumor infiltrante

- Respuesta parcial al tratamiento previo en el tumor infiltrante: tumor residual macroscópico o microscópico

- Respuesta patológica completa (pCR): no se constatan células tumorales infiltrantes viables y/o solo se constata un componente insitu. Observación: No debe identificarse invasión vascular linfática en la mama ni metástasis en ganglios linfáticos para designar el diagnóstico de pCR.

En la estadificación TNM, se debe colocar el sufijo "y" para indicar el estado post tratamiento. Ej: ypT ypN. Para definir la categoría T del TNM, se debe medir solo el foco contiguo tumoral infiltrante de mayor tamaño, sin tener en cuenta la medida del lecho tumoral (que incluye fibrosis y se utiliza para el RCB).
Obs: el Protocolo del Colegio de Patólogos Americanos (CAP) ofrece categorías R para describir el tumor residual:
R0: no se observa tumor residual
R1: tumor residual microscópico
R2: tumor residual macroscópico
RX: no se puede evaluar la presencia de tumor residual.

Opcionalmente: se puede describir el porcentaje de células tumorales viables, de fibrosis y de necrosis y/o calcular el Residual Cancer Burden (RCB) (http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3.)

Efecto del tratamiento en los linfonodos:
- No se evidencia metástasis ni cambios pos tratamiento.
- Metástasis ausente con cambios pos tratamiento.
- Metástasis presente con cambios pos tratamiento.
- Metástasis presente sin cambios pos tratamiento.

Estadio TNM: de acuerdo con la 8ava edición del TNM

8.2.4. Resultado de los biomarcadores estudiados por inmunohistoquímica:

- Ki 67: se establece el porcentaje de células con positividad nuclear. Se establece 20% como cutoff para la subclasificación molecular.
- Receptores de estrógeno: se considera positiva una tinción nuclear en más del 1% de las células tumorales. Se debe especificar el porcentaje de células tumorales positivas, si la intensidad de la tinción es débil, moderada o intensa y si es focal o difusa.
- Receptores de progesterona: se considera positiva una tinción nuclear

en más del 1% de las células tumorales. Se debe especificar el porcentaje de células tumorales positivas, si la intensidad de la tinción es débil, moderada o intensa y si es focal o difusa.

HER2 en tumor infiltrante (por inmunohistoquímica):

- **Negativo (Score 0):** no se observa tinción o tinción membranosa incompleta, apenas perceptible en menos de 10% de las células tumorales.
- **Negativo (Score 1+):** tinción membranosa incompleta apenas perceptible en más del 10% de las células tumorales.
- **Equívoco (Score 2+):** tinción membranosa completa leve a moderada en más del 10% de las células o, tinción intensa circunferencial en menos del 10% de las células tumorales.
- **Positivo (Score 3+):** tinción intensa circunferencial completa en más del 10% de las células tumorales.

Observaciones:
La determinación de HER2 se debe realizar en todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama infiltrante. Debe repetirse en la pieza quirúrgica cuando el resultado de la biopsia por aguja gruesa haya salido negativa.

8.2.5. Resultado de los biomarcadores estudiados por hibridación in situ:

- HER2: se debe identificar el área histológica con tumor infiltrante y localizar señales de hibridación en células control (fibroblastos, linfocitos, células endoteliales) y si éstas muestran señales de hibridación correctas, se procede al estudio del área tumoral.
- Se deben contar en número de señales de HER2 y CEP17 en un mínimo de 20 células no solapadas.
- En aquellas áreas heterogéneas para número de copias de HER2, contar únicamente aquellos núcleos que son representativos de la población tumoral, con el máximo número de señales para las dos sondas.
- Cálculo de la **ratio HER2/CEP17**: media del número de copias de las 20 células analizadas
- **Negativo (no amplificado):** sonda dual HER2/CEP17 ratio menor a 2.0 y menos de 4.0 señales (copias de HER2) por célula.
- **Positivo(amplificado):** sonda dual HER2/CEP17 ratio mayor o igual a 2.0 o, 4 o más señales (copias de HER2) por célula.
- **Indeterminado o no concluyente:** se describen tres posibilidades de scriptas a continuación. Se debe considerar examinar más células, otra muestra del tumor u otra técnica.

Para los resultados indeterminados, se plantean los siguientes casos:

Casos con ratio HER2/CEP17 ≥2.0 y nº copias HER2/núcleo <4.0
Realizar IHQ en la misma muestra:

- Si IHQ 3+ informar de POSITIVO.
- Si IHQ 2+ reanalizar ISH por otro observador (a ciegas), contando 20 núcleos, seleccionando las áreas IHQ 2+:
  - Si el recuento ISH sigue siendo el mismo, informar de NEGATIVO, añadiendo un comentario, *dada la baja evidencia de respuesta a terapia anti-HER2 en este pequeño subgrupo de casos, la sobreexpresión por IHQ debe usarse como técnica complementaria a la ISH para definir el estado de HER2*.
  - Si el recuento de ISH es diferente, definir la categoría final por procedimientos internos (si el resultado no es 3+, se recomienda considerar la muestra NEGATIVA).
- Si IHQ es 0/1+ informar de negativo, añadiendo el comentario.

Casos con ratio HER2/CEP17 <2.0 y nº copias HER2/núcleo ⁺6.0
Realizar IHQ en la misma muestra:

- Si IHQ 3+ informar de POSITIVO.
- Si IHQ 2+ reanalizar ISH por otro observador (a ciegas) contando 20 núcleos, seleccionando las áreas IHQ 2+:
  - Si el recuento ISH sigue siendo el mismo, informar de POSITIVO.
  - Si el recuento de ISH es diferente, definir la categoría final por procedimientos internos.
- Si IHQ es 0/1+ informar de negativo, añadiendo el comentario, *no hay datos suficientes sobre la eficacia de la terapia anti-HER2 en casos con radio <2 en ausencia de sobreexpresión de la proteína (estos pacientes no fueron elegibles para terapia anit-HER2 en la primera generación de ensayos clínicos de trastuzumab adyuvante)*.

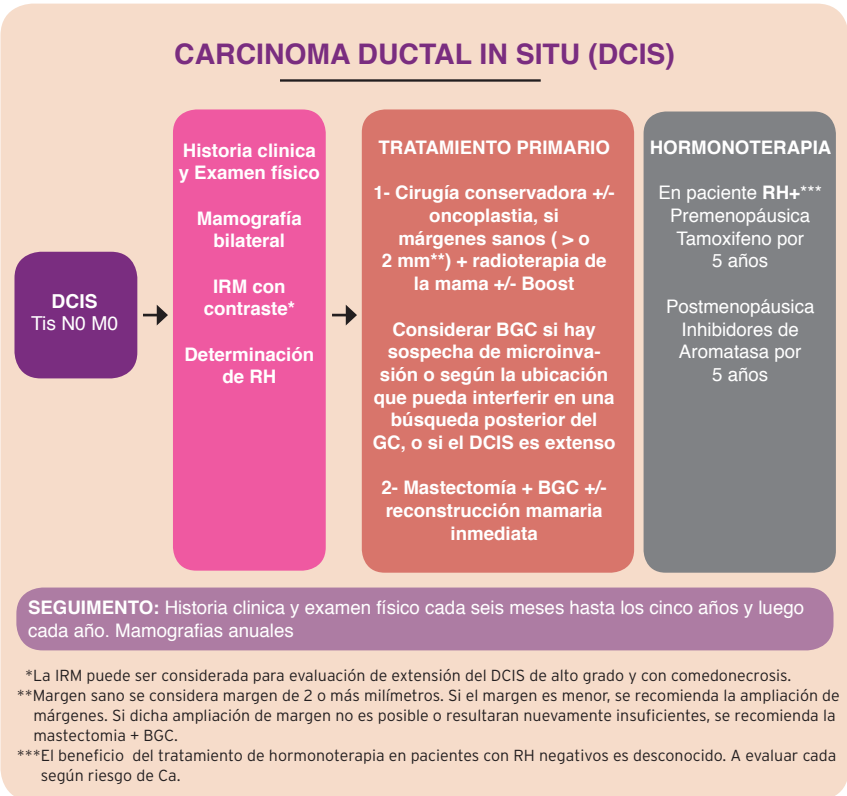
Casos no-concluyentes: número de copias ≥4 y <6 aunque la ratio <2
Realizar IHQ en la misma muestra:

- Si IHQ 3+ informar de POSITIVO.
- Si IHQ 2+ reanalizar ISH por otro observador (a ciegas) contando 20 núcleos, seleccionando las áreas IHQ 2+:
  - Si el recuento ISH sigue siendo el mismo, informar de NEGATIVO, añadiendo un comentario, *no se sabe con certeza si los pacientes con ratio <2 se beneficien de terapia anti-HER2 en ausencia de sobreexpresión por IHQ*.
  - Si el recuento de ISH es diferente, definir la categoría final por procedimientos internos (si el resultado no es 3+, se recomienda considerar la muestra NEGATIVA).
- Si IHQ es 0/1+ informar de negativo, añadiendo el comentario.

9. SITUACIONES ESPECIALES EN CÁNCER DE MAMA

9.1. Manejo del carcinoma ductal in situ (DCIS)

Incluye Tis N0 M0.



El manejo para este tipo de carcinoma incluye los siguientes:

- Historia clínica y examen físico.
- Mamografía bilateral.
- IRM con contraste (la IRM puede ser considerada para evaluación de extensión del DCIS de alto grado y con comedonecrosis).
- Determinación del RH

El tratamiento primario consiste en:

- cirugía conservadora +/- oncoplastia + radioterapia de la mama +/- boost, si márgenes sanos
  - Margen sano se considera margen de 2 mm o más, si el margen es menor se recomienda ampliación de márgenes. Si dicha ampliación de margen no es posible o resultaran nuevamente insuficientes, se recomienda la mastectomía más biopsia de ganglio centinela.
  - Considerar biopsia de ganglio centinela si hay sospecha de micro invasión, o según la ubicación que pueda interferir en una búsqueda posterior del ganglio centinela, o si el DCIS es extenso.
- Mastectomía más biopsia de ganglio centinela +/- reconstrucción mamaria inmediata.

Respecto a la hormonoterapia, se recomienda:

- En pacientes RH + (el beneficio del tratamiento de hormonoterapia en pacientes con RH negativos es desconocido y se debe evaluar cada caso según riesgo de cáncer).
  - Premenopáusica: tamoxifeno por cinco años.
  - Postmenopáusica: inhibidores de aromatasa por cinco años

9.2. Enfermedad de Paget

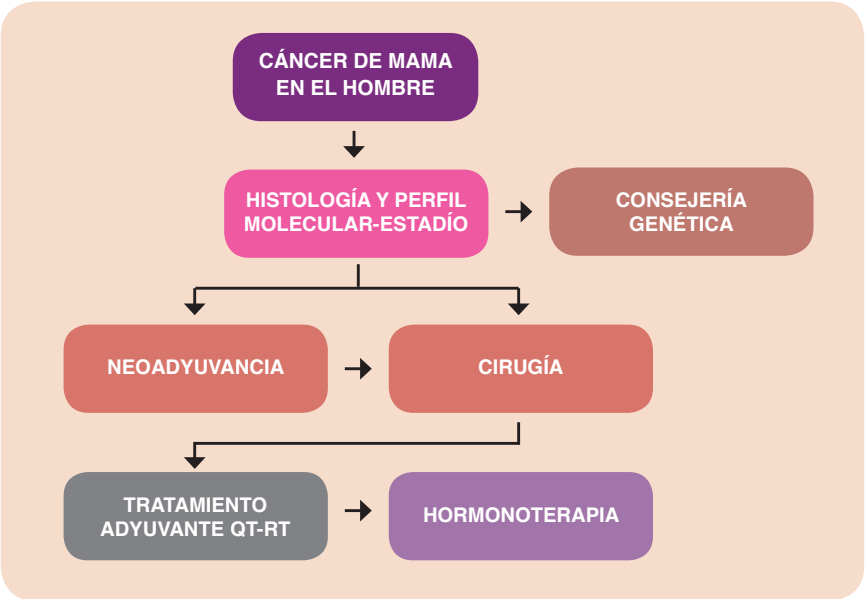
El manejo de enfermedad de Paget implica un diagnóstico histológico para esta enfermedad. Asimismo, está indicado la realización de:

- historia clínica y examen físico.
- mamografía bilateral.
- ecografía mamaria bilateral.
- IRM con contraste (la resonancia magnética de mama con contraste puede utilizarse para la evaluación de DCIS o CIS asociado, sobre todo en mamas densas).

El tratamiento primario consiste en:

- sin DCIS o CIS asociado, cuadrantectomía central, incluyendo CAP + radioterapia de mama.
- DCIS asociado (ver manejo de DCIS).

9.3. Cáncer de mama en el hombre



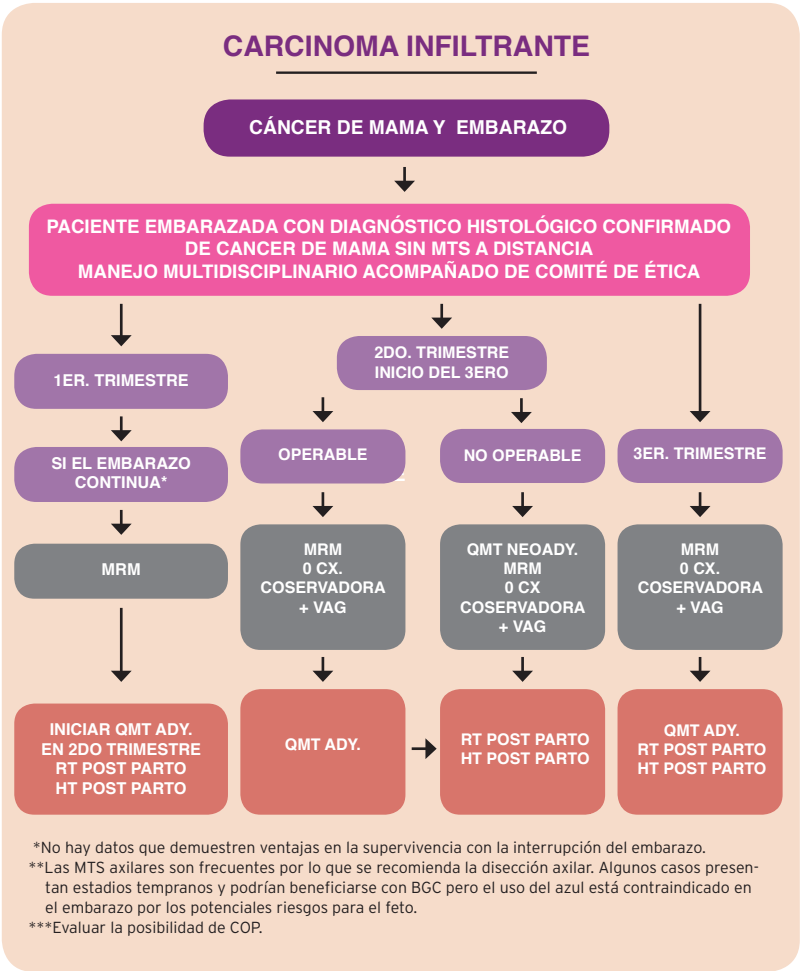
El diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en el hombre sigue los mismos algoritmos que en la mujer.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, además de la mastectomía radical modificada o la mastectomía con biopsia del ganglio centinela, se podría considerar realizar cirugía conservadora en los casos en los que no hay compromiso del complejo areola-pezón.

Además, al igual que en las mujeres, el perfil molecular es sumamente importante para definir el tratamiento de inicio, así como los tratamientos adyuvantes como la quimioterapia y la hormonoterapia y también la radioterapia.

Dada su baja frecuencia y su alta relación con riesgo genético, se debe hacer un buen interrogatorio de antecedentes familiares y se recomienda asesoramiento genético.

9.4. Cáncer de mama y embarazo



*No hay datos que demuestren ventajas en la supervivencia con la interrupción del embarazo.
**Las MTS axilares son frecuentes por lo que se recomienda la disección axilar. Algunos casos presentan estadios tempranos y podrían beneficiarse con BGC pero el uso del azul está contraindicado en el embarazo por los potenciales riesgos para el feto.
***Evaluar la posibilidad de COP.

En paciente con estado de embarazo y diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama sin metástasis a distancia, el manejo debe ser multidisciplinario y acompañado de un comité de ética.

El tratamiento dependerá de la edad gestacional:

- Primer trimestre:
  - Si el embarazo continúa (no hay datos que demuestren ventajas en la supervivencia con la interrupción del embarazo), se

recomienda realizar mastectomía más vaciamiento ganglionar. La quimioterapia adyuvante puede iniciarse en el segundo trimestre. En caso de estar indicada la radioterapia y la hormonoterapia, se realizan en el postparto.

- Segundo trimestre o inicio del tercero:
  - Se debe determinar si el tumor es operable o no operable, o está indicada la neoadyuvancia.
  - En caso de que sea operable, se recomienda mastectomía más vaciamiento ganglionar, o cirugía conservadora más vaciamiento ganglionar. Posteriormente, quimioterapia adyuvante y en el pos parto la radioterapia y hormonoterapia adyuvante, en caso de que estén indicadas.
  - En caso de que no sea operable, se recomienda quimioterapia neoadyuvante, luego mastectomía o cirugía conservadora más vaciamiento ganglionar. Posteriormente, hormonoterapia y radioterapia pos parto.

- Tercer trimestre:
  - Se recomienda realizar mastectomía más vaciamiento ganglionar, o cirugía conservadora más vaciamiento ganglionar. Posteriormente, quimioterapia adyuvante, hormonoterapia y radioterapia pos parto.

Las metástasis axilares son frecuentes por lo que se recomienda la disección axilar. Algunos casos presentan estadios tempranos y podrían beneficiarse con biopsia de ganglio centinela pero el uso del azul está contraindicado en el embarazo por los potenciales riesgos para el feto.

10. CUIDADOS PALIATIVOS

¿Que son los cuidados paliativos?

Según la definición más reciente de la OMS "los cuidados paliativos son un enfoque que mejora la calidad de vida en los pacientes y sus familias, tratando los síntomas asociados con las enfermedades que amenazan la vida y es aplicable en el curso temprano de la enfermedad, en conjunto con otras terapias que intentan prolongar la vida¨.

Afrontar el sufrimiento supone ocuparse de problemas que no se limitan a los síntomas físicos. Los programas de asistencia paliativa utilizan el trabajo en equipo para brindar apoyo a los pacientes y a quienes les proporcionan cuidados. Esa labor comprende la atención de necesidades prácticas y apoyo psicológico a la hora del duelo. La asistencia paliativa ofrece un sistema de apoyo para ayudar a los pacientes a vivir tan activamente como sea posible hasta la muerte.

Los cuidados paliativos están reconocidos expresamente en el contexto del derecho humano a la salud. Deben proporcionarse a través de servicios de salud integrados y centrados en la persona que presten especial atención a las necesidades y preferencias del individuo[35].

La problemática de la falta de atención en cuidados paliativos no es exclusiva de Paraguay ni de la región, estimándose que anualmente 40 millones de personas necesitan cuidados paliativos, el 78% de ellas viven en países de ingreso bajo e ingreso mediano. Actualmente, a nivel mundial, tan solo un 14% de las personas que necesitan asistencia paliativa la reciben. Entre los problemas fundamentales que impiden brindar cuidados paliativos de calidad se identifican los siguientes factores:

- Una reglamentación excesivamente restrictiva de la morfina y otros medicamentos paliativos esenciales fiscalizados priva de acceso a medios adecuados de alivio del dolor y cuidados paliativos.
- La falta de formación y de concienciación sobre los cuidados paliativos por parte de los profesionales de la salud es un obstáculo importante a los programas de mejoramiento del acceso a esos cuidados.

La necesidad mundial de cuidados paliativos seguirá aumentando como consecuencia de la creciente carga que representan las enfermedades no transmisibles y del proceso de envejecimiento de la población. El fortalecimiento de los cuidados paliativos no solo favorece al paciente y sus familiares, sino que también una asistencia paliativa temprana reduce las hospitalizaciones innecesarias y el uso de los servicios de salud.

10.1. Control de síntomas

El tratamiento del dolor oncológico en cáncer de mama está orientado de acuerdo
con el modelo de escalones de la Organización Mundial de la Salud (36).
El primer escalón corresponde a dolor oncológico leve a moderado (EVA 4-6) en el
que está recomendado la administración de antiinflamatorios no esteroides (AINES)
+/- coadyuvantes. Ver tabla siguiente para medicamentos AINES:

Tabla 1. AINES.

FÁRMACO	**DOSIS ORAL** (MG)	**INTERVALO** (HORAS)	**DOSIS MÁXIMA MG** (24HS)
PARACETAMOL	500-1000	4-6	6000
ASPIRINA	500-1000	4-6	6000
METAMIZOL	500-1000	6-8	3000
IBUPROFENO	200-400	4-6	4200
NAPROXENO	250-500	6-12	1000-1500
DICLOFENACO	50-75	6-8	200
KETOROLAC	10-30	6-12	40-150
CELECOXIB	200	12-24	400
ETORICOXIB	60	24	120

Si no hay mejoría, se procede al segundo escalón de la OMS que corresponde a dolor oncológico moderado a intenso (EVA 7-9), para lo cual está recomendado la administración de opioides débiles +/- AINES +/- coadyuvantes. Ver siguiente tabla para medicamentos opioides débiles:

Si no hay mejoría, se procede al tercer escalón de la OMS que corresponde a dolor intenso con EVA 10/10. En esta situación, se recomienda el uso de opioides fuertes +/- AINES +/- coadyuvantes.

Tabla 2. Opioides débiles.

FÁRMACO	**DOSIS INICIAL** (MG)	**VIDA MEDIA** (HORAS)	**INTERVALO** (HORAS)	**DOSIS MÁXIMA** (MG)
CODEINA	60-120	3-4	4-8	360
PARACETAMOL /CODEINA	30-60	4	4-8	360
TRAMADOL 50MG/ML	50	5-7	6	400
TRAMADOL 100MG/2ML	50	5-7	6	400

Si no hay mejoría, se procede al tercer escalón de la OMS que corresponde a dolor intenso con EVA 10/10. En esta situación, se recomienda el uso de opioides fuertes +/- AINES +/- coadyuvantes
Para los medicamentos coadyuvantes, ver tabla siguiente:

Tabla 3. Opioides fuertes.

FÁRMACO	**DOSIS INICIAL** (MG)	**VIDA MEDIA** (HORAS)	**INTERVALO** (HORAS)
MORFINA (ORAL) 2%	10-20	2- 3,5	4-6
MORFINA AMP 10MG/ML	5 mg	2-3,5	4
FENTANILO PARCHES PARCHES TRANSDERMICOS	25-50 mg/h		72
OXICODONA	5-10mg	2-3,5	4-6
METADONA	5-10	2-3,5	4

Para los medicamentos coadyuvantes, ver tabla siguiente:

Tabla 4. Coadyuvantes.

FÁRMACOS COADYUVANTES		**DOSIS INICIO** (MG)	**DOSIS MÁXIMA**(MG)
ANTICONVULSIVANTES	Pregabalina Gabapentina	75 300	600 3600
NEUROLÉPTICOS	Haloperidol Clorpromacina	0.5 25	50 300
ANTIDEPRESIVOS	Amitriptilina	10	100
CORTICOIDES	Dexametasona	4	48
BIFOSFONATOS	Ac. Zoledrónico	4	4

Sí el inicio del dolor es intenso a insoportable se puede utilizar morfina a 5 miligramos vía subcutánea e ir titulando, sin pasar por los escalones 1 y 2.

El **cuarto escalón** de la OMS implica técnicas intervencionistas. Las indicaciones para recurrir a técnicas intervencionistas son:

- Dolor oncológico no controlado.
- Fallo de tratamientos anteriores.
- Efectos adversos severos por fármaco analgésicos.
- Intolerancia a la vía oral.

Las contraindicaciones son:
- Estado físico, que permita la realización de la técnica.
- Ausencia de alteraciones en la coagulación. Ausencia de estado séptico.
- En algunas técnicas, no infiltración tumoral del saco tecal.

Las técnicas intervencionistas pueden ser:
- Bloqueos neurolíticos:
    - Ganglio estrellado
    - Simpático torácico
    - Nervios esplácnicos
    - Plexo celíaco
    - Nervios intercostales.
    - Neurólisis subaracnoidea.

Analgesia intraaxial
- Epidural
- Intratecal

Bloqueo plexos/nervios
- Plexo braquial

Otras técnicas:

- Estimulación médula espinal.

10.2. Síndrome de vena cava superior

El síndrome de vena cava superior es causado por una obstrucción del flujo de salida de la vena cava superior por neoplasia (90% de los casos). Los signos y síntomas son:

- Disnea
- Ingurgitación yugular
- Edema en esclavina
- Plétora facial
- Taquipnea
- Disfonía
- Dolor torácico
- Cianosis
- Tos
- Fatiga

El diagnóstico es clínico, con apoyo de radiografía de tórax y/o TAC.
El tratamiento consiste en medidas generales y específicas. Las medidas generales son:

- Reposo con cabeza elevada
- Oxigenoterapia
- Dexametasona (6-10mg oral/EV cada 6hs)
- Anticoagulantes (HBPM)
- Morfina

Las medidas específicas son radioterapia y radioquimioterapia.
En caso de urgencia por obstrucción de vías aéreas, la radioterapia es el tratamiento de elección.

10.3. Náuseas y vómito

Las náuseas y vómitos normalmente son de causa multifactorial en pacientes oncológicos que están en cuidados paliativos. Tales las causas pueden ser:

- Complicaciones del cáncer como lo es la hipercalcemia, obstrucción intestinal, gastroparesia.
- Tratamiento contra el cáncer por efectos secundarios de la quimioterapia y radioterapia.
- Uso de medicamentos opioides.

El tratamiento consiste en identificar la causa y corregir si es posible. Las medidas generales se centran básicamente en adecuación de la dieta: blanda fraccionada, predominio de líquidos, infusiones, etcétera.
La siguiente tabla orienta el tratamiento de las náuseas y vómitos de acuerdo con su posible etiología:

Sin causa definida:	Primera línea: Metoclopramida 10-20mg VO o subcutáneo cada 6-8 hs. Segunda línea: Agregar Ondansetrón 8 mg cada 8 horas VO o SC o Haloperidol 1,5 -3 mg Vo o SC.
Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia:	Primera línea: Ondansetrón 8 mg cada 8 hs VO o SC Dexametasona 4mg cada 12 hs VO o SC Segunda línea: Metoclopramida 10-20mg VO o subcutáneo cada 6-8 horas.
Náuseas y vómitos inducidos por radioterapia:	Primera línea: Ondansetrón 8 mg cada 8 horas VO o SC Dexametasona 4mg cada 12 horas VO o SC. Segunda Línea: Metoclopramida 10-20mg VO o subcutáneo cada 6-8 horas.
Gastroparesia:	Primera línea: Metoclopramida 10-20mg VO o subcutáneo cada 6-8 hs. Segunda línea: Domperidona 10mg VO o subcutáneo cada 6-8 horas.
Masa Intracraneal	Dexametasona 4- 8 mg cada 12 horas VO o SC.

En ocasiones es necesario administrar la primera dosis del antiemético por vía parenteral para romper el círculo vicioso.
En algunos pacientes se recomienda administrar dos antieméticos, si coexisten varias causas de vómito.
Las indicaciones de uso de sonda nasogástrica por vómitos son muy escasas y se reducen a los casos de obstrucción gástrica total y en casos de atonía gástrica muy severa que no responda a otras medidas.

10.4. Metástasis cutáneas

En la valoración de la úlcera se tendrán en cuenta los siguientes datos objetivos:

1) Tiempo de evolución.
2) Localización
3) Dimensiones
4) Profundidad: nivel de exposición de tejidos o estructuras profundas y existencia de fistulizaciones.
5) Aspecto de la lesión: fase (destructiva/proliferativa), tipo de tejido del lecho (necrosis seca, húmeda, esfacelos y/o granulación), nivel y tipo de exudado, olor, y estado de la piel perilesional.

El tratamiento consiste en:

- Limpieza y desbridamiento de las úlceras tumorales
  - Lavados por irrigación suave del lecho y de la piel periulceral
  - Desbridamiento con colagenasa
  - Desbridamiento quirúrgico

- Control del exudado y cuidado de la piel perilesional
  - Alginatos
  - Hidrofibra hidrocoloide
  - Apósitos con plata
  - Apósitos con carbón

- Control del olor
  - Metronidazol tópico.
  - Metronidazol oral: 400mg c/8 horas por 7 días

10.5. Disnea

Las causas de disnea en cáncer de mama pueden ser:

- Aguda con síntomas respiratorios:
  - o Derrame pleural masivo
  - o Infección bronquial
  - o Obstrucción bronquial
  - Tromboembolismo pulmonar
  - Atelectasia / neumotórax
- Aguda con síntomas cardíacos:
  - Obstrucción de la vena cava superior
  - Derrame pericárdico
  - Insuficiencia cardíaca congestiva izquierda

- Aguda con otros síntomas:
    - Hemorragia
    - Ansiedad
- Progresiva con síntomas respiratorios:
    - Metástasis pulmonares
    - Linfangitis carcinomatosa
    - Fibrosis pos irradiación
    - Derrame pleural
- Progresiva con síntomas digestivos:
    - Dolor o distensión abdominal
    - Ascitis
- Progresiva con otros síntomas:
    - Anemia
    - Debilidad muscular respiratoria

Los signos y síntomas asociados a la disnea incluyen tos, hemoptisis, dolor torácico (por invasión pleural parietal o pared costal).

El diagnóstico es clínico, apoyándose en hallazgos imagenológicos (Rx de tórax, TAC, RMN, ecografía pleural).
El tratamiento consiste en brindar medidas generales y medidas paliativas.
Las medidas generales consisten en:

- Mantener la habitación fresca y aireada
- Ventilador que apunte hacia la cara del paciente
- Mantener al paciente en posición de sentado
- Minimizar el movimiento del paciente
- Minimizar angustias

Las medidas paliativas consisten en:

- Tratamiento etiológico:
    - Oxigenoterapia
    - Anticoagulación(HBPM)
    - Broncodilatadores en aerosol
    - ATB
    - Corticoides (Dexametasona)
- Morfina: 5mg SC (si ya tenía indicado previamente, incrementar 50%)
- Crisis aguda: Morfina 5mg SC /4 horas, Midazolam: 2,5- 5 mg /4 horas
- Crisis persistente: aumentar Morfina 5%, añadir Clorpromacina 25mg
- Toracocentesis: (derrame pleural)

10.6. Síndrome de compresión medular

El síndrome de compresión medular es una emergencia oncológica.
Los signos y síntomas son:
• Dolor (95%) (precede días/semanas al diagnóstico)
• Pérdida potencialmente irreversible de la función neurológica.
• Pérdida de la fuerza muscular y déficit motor
  - Afectación cervical: tetraplejia
  - Afectación dorsal: paraplejía
  - Afectación lumbosacra: espasticidad e hiporreflexia
• Afectación esfinteriana: incontinencia fecal, retención urinaria, alteración sensitiva (mal pronóstico)

El diagnóstico es clínico e imagenológico (TAC, RMN).

El tratamiento con medidas generales consiste en:
• Corticoides: Dexametasona a dosis de 4 a 36mg/día.
• Tratamiento del dolor (escalera analgésica OMS)

El tratamiento con medidas específicas consiste en:
• Radioterapia
• Cirugía descompresiva: en pacientes con inestabilidad vertebral.

El diagnóstico temprano confirmado por RMN y el tratamiento inmediato dentro de las 72 horas es crítico para evitar el daño neurológico permanente.OBS. para el dolor intenso se puede iniciar con clorhidrato de morfina 5 miligramos subcutáneo.

10.7. Hipercalcemia

Se define hipercalcemia como niveles de calcio sérico superiores a 10.8 mg/dl, requiere corrección en función a niveles de albúmina.
Las características clínicas de la hipercalcemia son:
•Síntomas generales: astenia, anorexia, confusión mental, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, coma.
•Síntomas digestivos: vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, íleo paralítico.
•Síntomas renales: poliuria, polidipsia, fallo renal.
•Síntomas cardiovasculares: bradicardia, arritmias, acortamiento del QT, aumento del PR.
Si se evidencia calcio sérico >10.8 ng/dl, con síntomas y/o Ca >12 mg/dl, se recomienda iniciar tratamiento con:
• Hidratación: 3-4 lts día

- Furosemida: 40-60 mg/día
- Dexametasona: 8-24mg/día
- Bifosfonatos: Acido Zoledrónico: 4 mg

Por otro lado, si se evidencia calcio sérico >10.8 ng/dl pero sin síntomas y/o Ca <12 mg/dl, se debe controlar y monitorizar al paciente.

10.8. Linfedema

Los factores de riesgo para desarrollar linfedema son el antecedente de linfadenectomía, radioterapia, infección local u obesidad.
Los síntomas consisten en dolor, impotencia funcional e infecciones.
El tratamiento consiste en:

- Tratamiento conservador: régimen multimodal (linfedema moderado):
  - Cuidados de la piel
  - Fisioterapia (drenaje linfático, drenaje manual) terapia compresiva (vendas de compresión, compresión neumática intermitente)
- Terapia descongestiva completa (CDT). Para pacientes con linfedema moderado a severo
- Compresión neumática intermitente (IPC) más CDT en pacientes con linfedema severo y avanzado
- Cirugía solo en pacientes seleccionados, dolor, infección.

10.9. Convulsiones

Las convulsiones consisten en movimientos incontrolables de los músculos con menos de 5 minutos de duración. Sus causas pueden ser:

- Tumorales, por ejemplo, tumores cerebrales o tumores en la espina dorsal.
- No tumorales, esto es, por causas metabólicas, infecciones, farmacológicas o por accidente cerebrovascular.

Los signos y síntomas consisten en mirada perdida, pérdida repentina del control urinario, movimientos bruscos del cuerpo (especialmente brazos y piernas).El diagnóstico es clínico apoyado en imágenes (RMN, TAC).

El tratamiento con medidas generales consiste en:

- Asegurar la vía respiratoria
- Monitorización de signos vitales (TA, Temperatura, Saturación)
- Administración de oxígeno, control de glicemia
- Cateterización de vía periférica

El tratamiento con medidas farmacológicas consiste en:

- Midazolam: 5-10mg IV, SC. IM
- Diazepam: 10mg IV o vía rectal
- Corticoides: Dexametasona 16-24mg día
- Si se repite las crisis: anticonvulsivantes profilácticos
- Fenitoina: 100mg cada 8 horas acido valproico :10 a 20 mg /kg/día
- Levetiracetam: 1000 mg día

1. Teniendo en cuenta los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales del paciente y la familia, se recomienda el seguimiento por un equipo multidisciplinario constituido por médicos especialistas en CP, enfermeros/as, psicólogos, nutricionistas, capellán, trabajador social.

2. La promoción de la autonomía y la dignidad del enfermo tienen que primar en las tomas de decisiones, siempre basados en la situación terminal, la calidad de vida y el control de síntomas.

3. Uso de la morfina: debe iniciarse tratamiento en todo enfermo con dolor intenso no controlado con dosis máximas de un AINE y un opiáceo débil, sustituyendo éste último (nunca asociarlos, como tratamiento crónico, solo como dosis de rescate).

4. Comenzar con dosis bajas (10 mg) de Morfina en solución o 5 mg (media ampolla) subcutánea cada 4-6 horas.

5. Evaluar a las 48-72 horas la eficacia analgésica y los efectos secundarios.

6. Si el dolor persiste o aumenta, incrementar las dosis el 50%. Seguir au mentando hasta controlar el dolor.

7. En los picos de dolor entre 2 dosis, usar analgésicos de rescate. Se debe usar Morfina (una dosis del 15-25% de la dosis diaria total).

8. En dolores crónicos estabilizados, o en caso de intolerancia digestiva, se puede usar Fentanilo transdérmico, en parches de liberación continua, con duración de 72 horas (no usar en pacientes con marcapaso).

9. En casos de intolerancia digestiva y/o dolor intenso no controlado por otras vías, debe usarse cloruro mórfico en infusión subcutánea continua o intermitente (cada 4 horas).

10. Siempre considerar indicar laxantes, tales como lactulosa en jarabe, pico sulfato de sodio, bisacodilo, laxapront.

11. En caso de sÍntomas refractarios consultar con un especialista en CP.

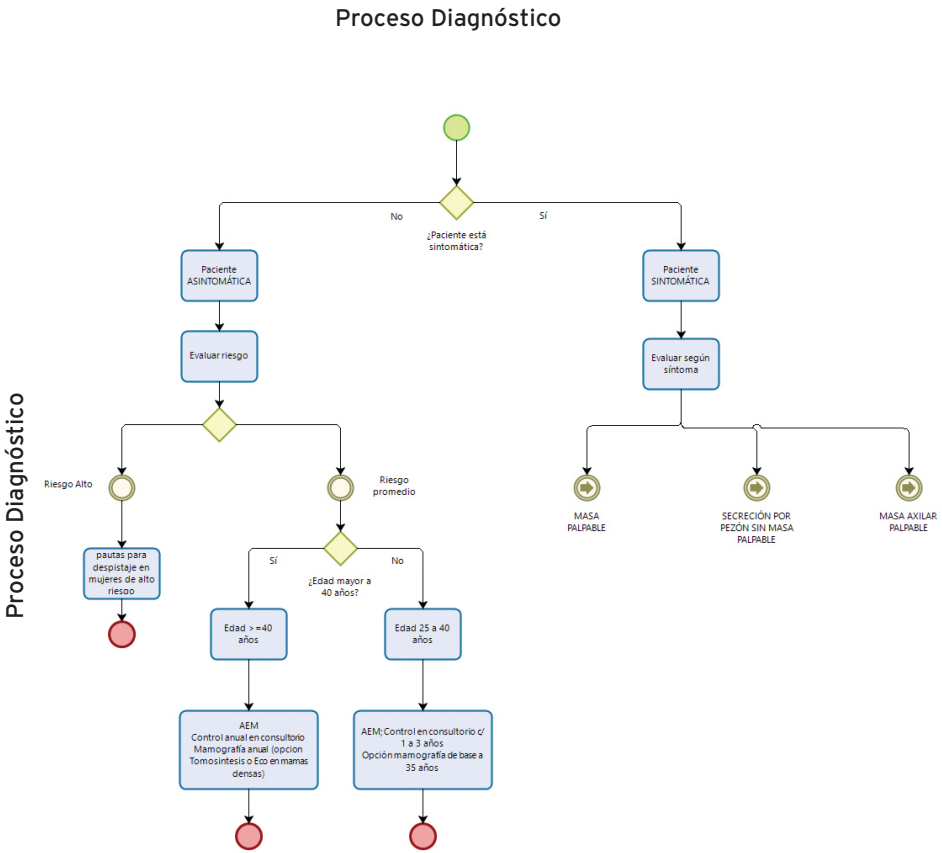
11. PLAN DE IMPLEMENTACION Y PLAN DE ACTUALIZACIÓN

Se reconoce que el progreso del desarrollo de tecnologías en salud es creciente y cada vez se dispone de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas a nivel global, en especial en lo referente al manejo integral del paciente con cáncer. Es por ello que se recomienda realizar una revisión y actualización de esta guía dentro de tres años, o antes, de acuerdo con la disponibilidad de nueva evidencia que pueda cambiar recomendaciones enunciadas en la presente guía.

Así mismo, se sugiere el establecimiento de un grupo técnico encargado del monitoreo regular de la literatura y de lo publicado por organizaciones nacionales e internacionales, encaminado a la identificación de elementos nuevos que ameriten una actualización anticipada de esta guía, en especial si el impacto redunda en una mejor calidad de la atención y mejores resultados en salud.

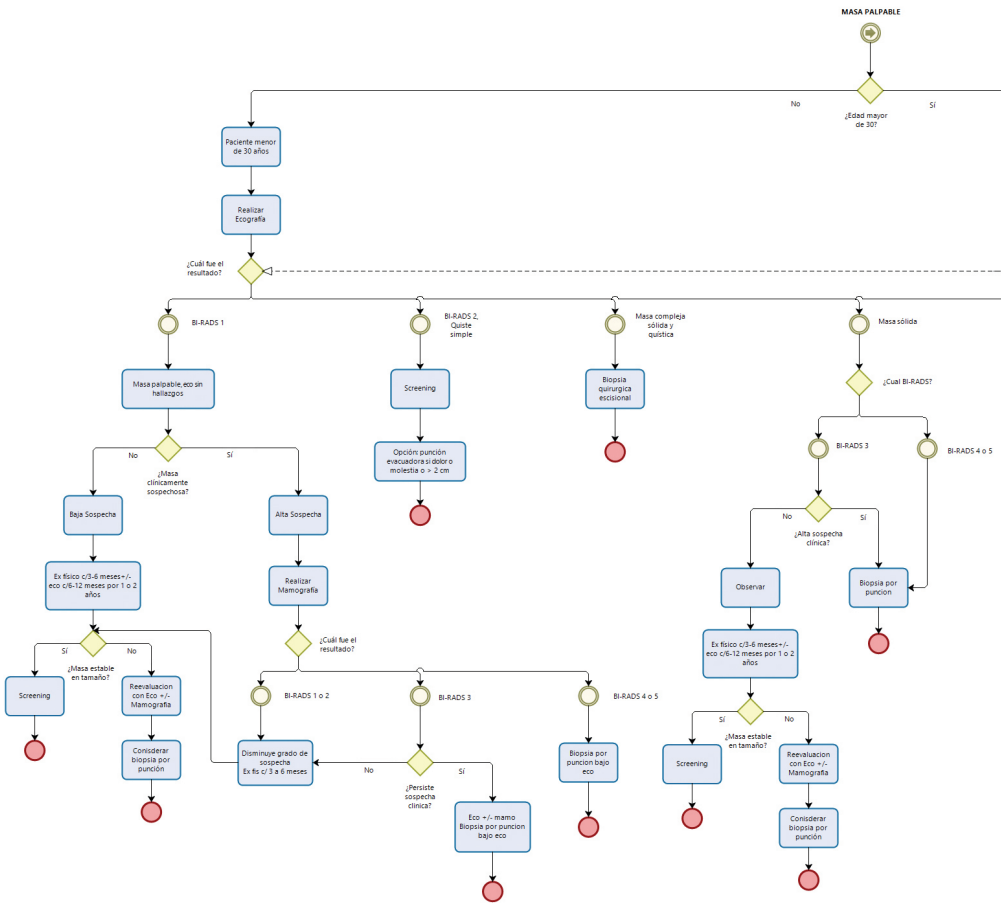
ANEXO 1: Flujogramas y algoritmos para la toma de decisiones

FLUJOGRAMA DEL PROCESO DIAGNÓSTICO

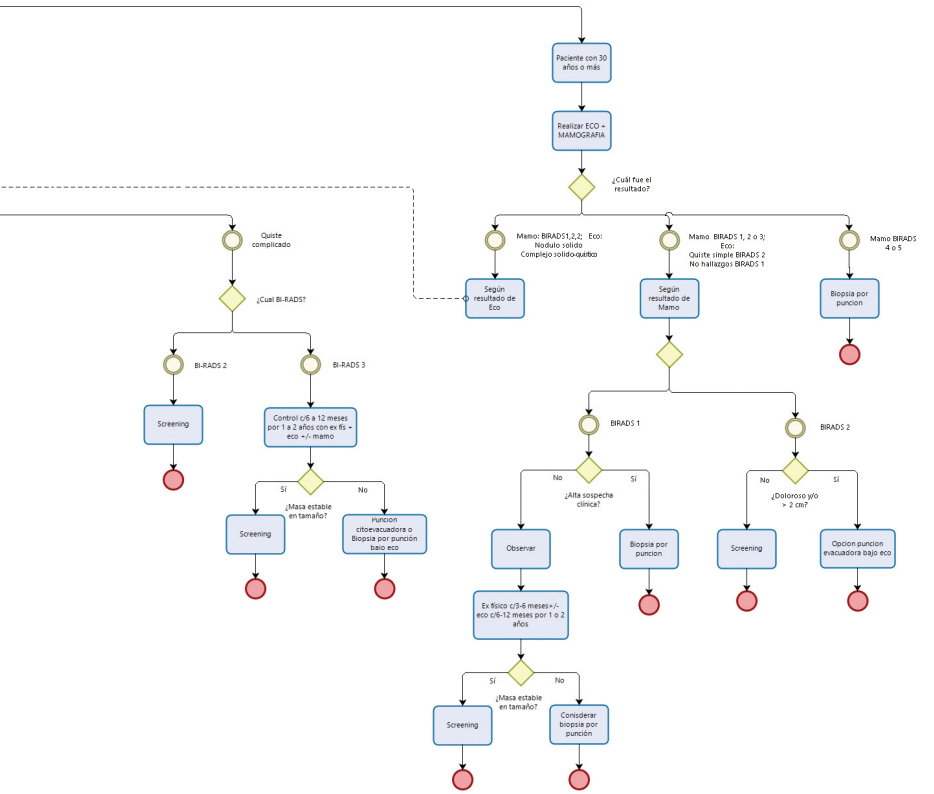


Proceso Diagnóstico

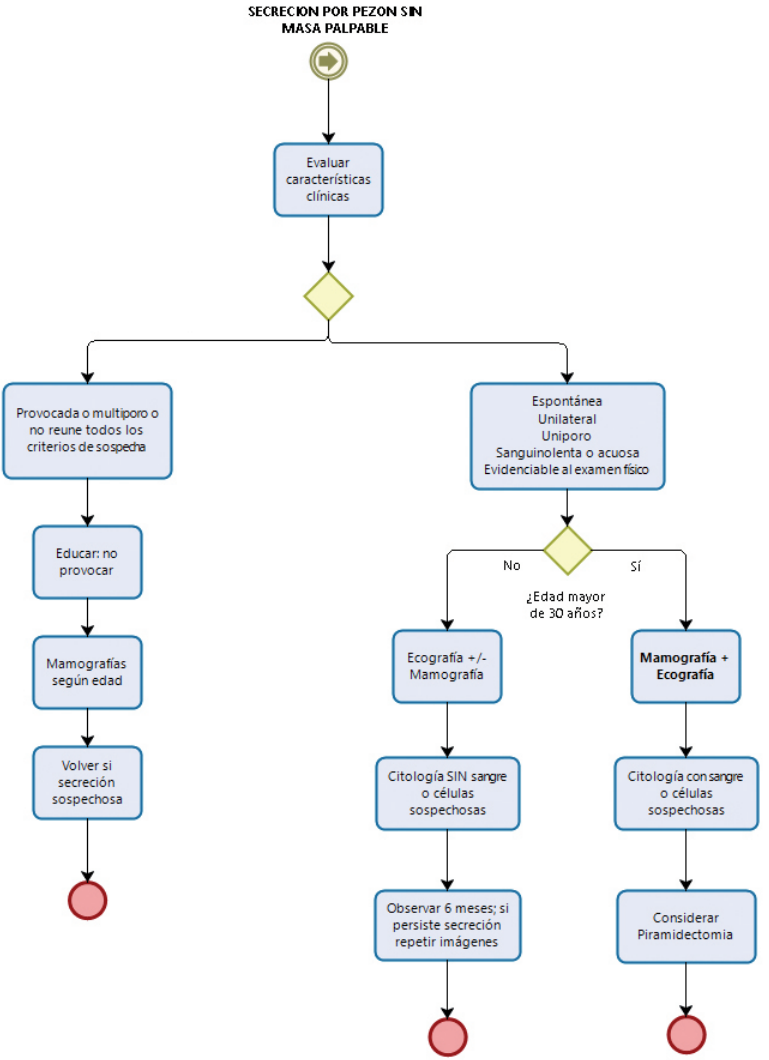
Proceso Diagnóstico



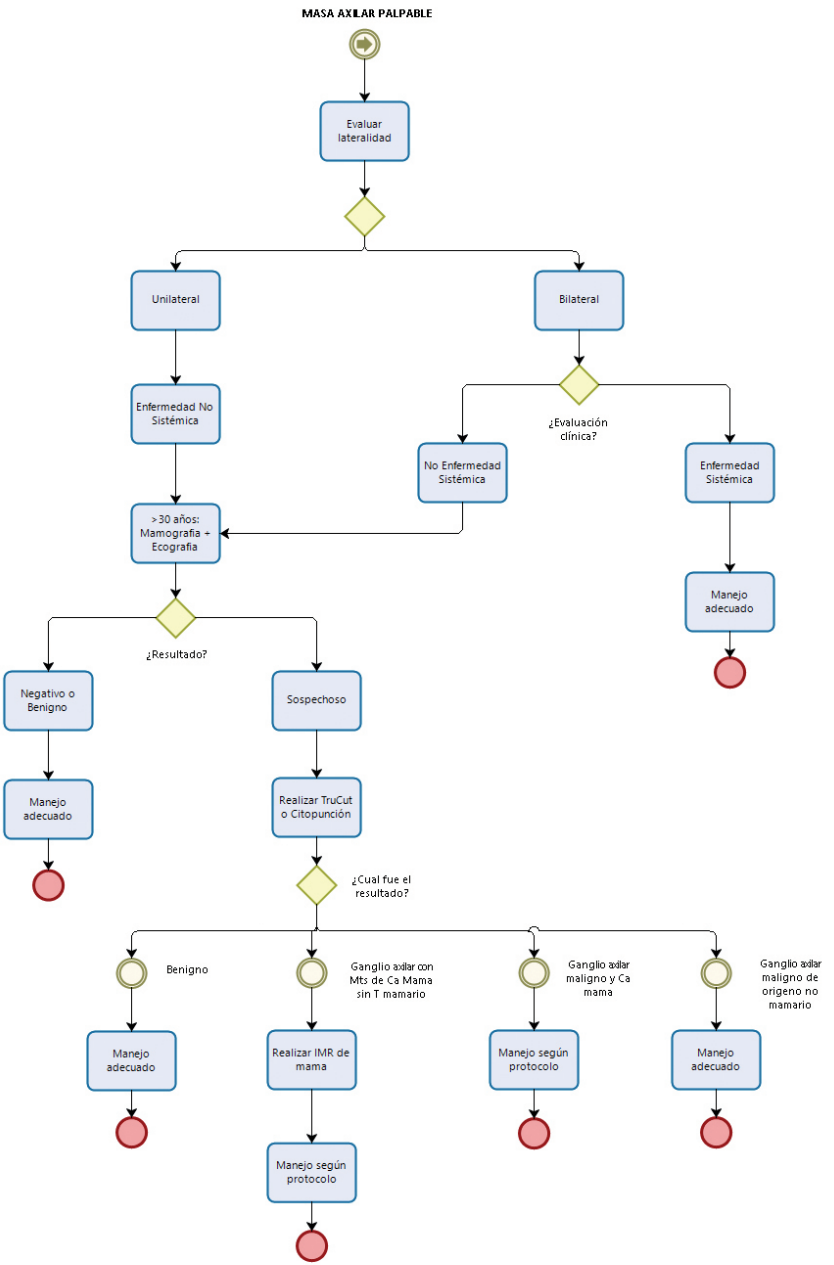
Proceso Diagnóstico



Proceso Diagnóstico



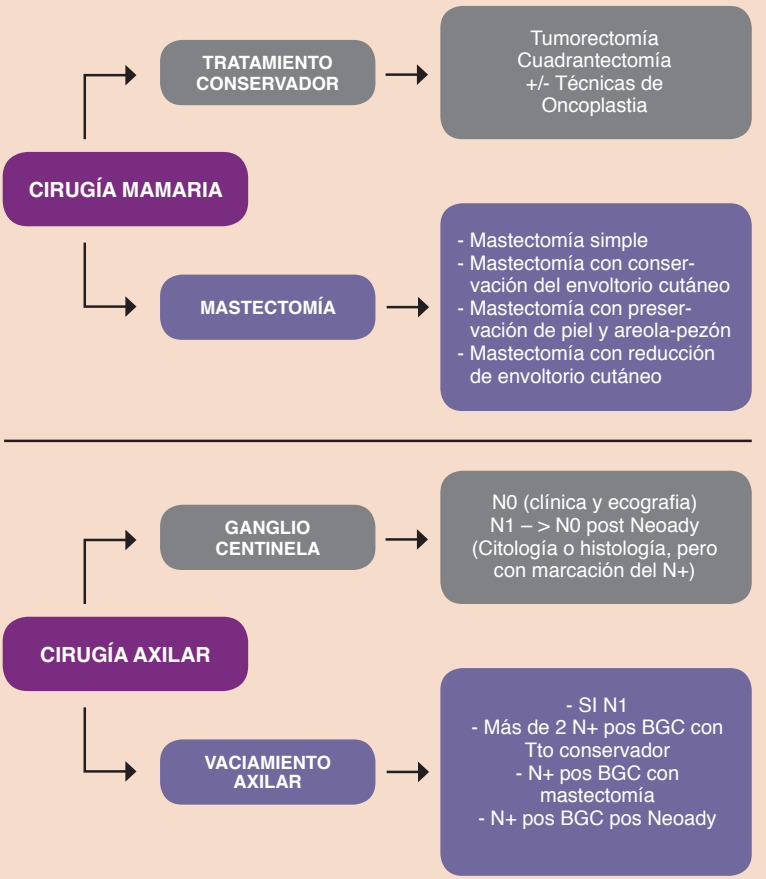
Proceso Diagnóstico



Proceso Diagnóstico

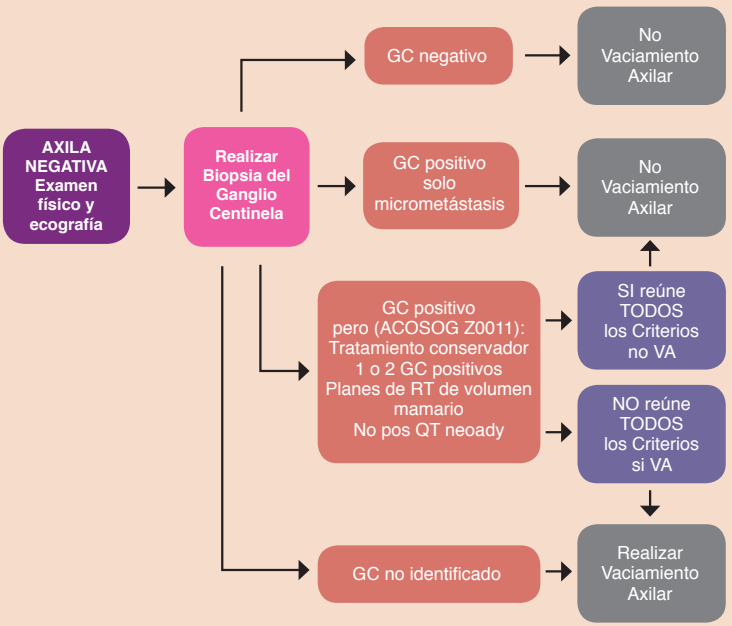
CARCINOMA INFILTRANTE

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

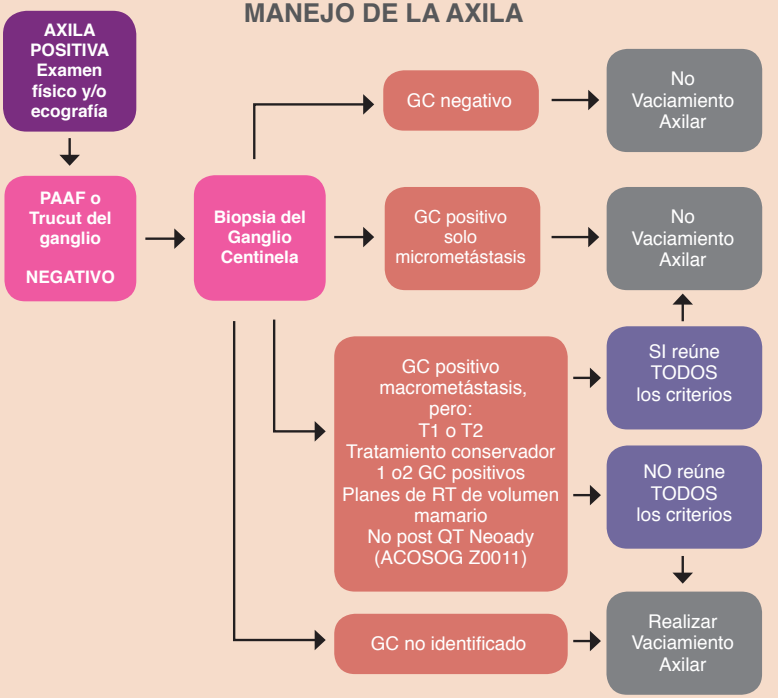


CARCINOMA INFILTRANTE

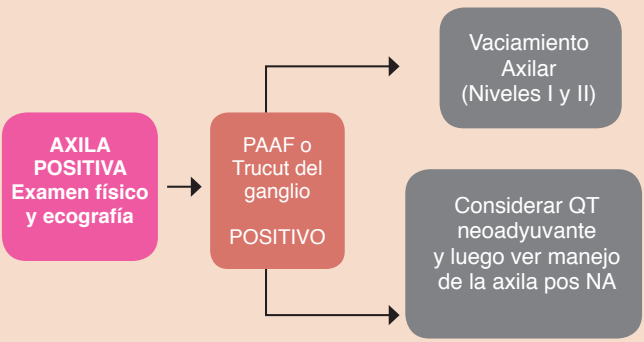
MANEJO DE LA AXILA



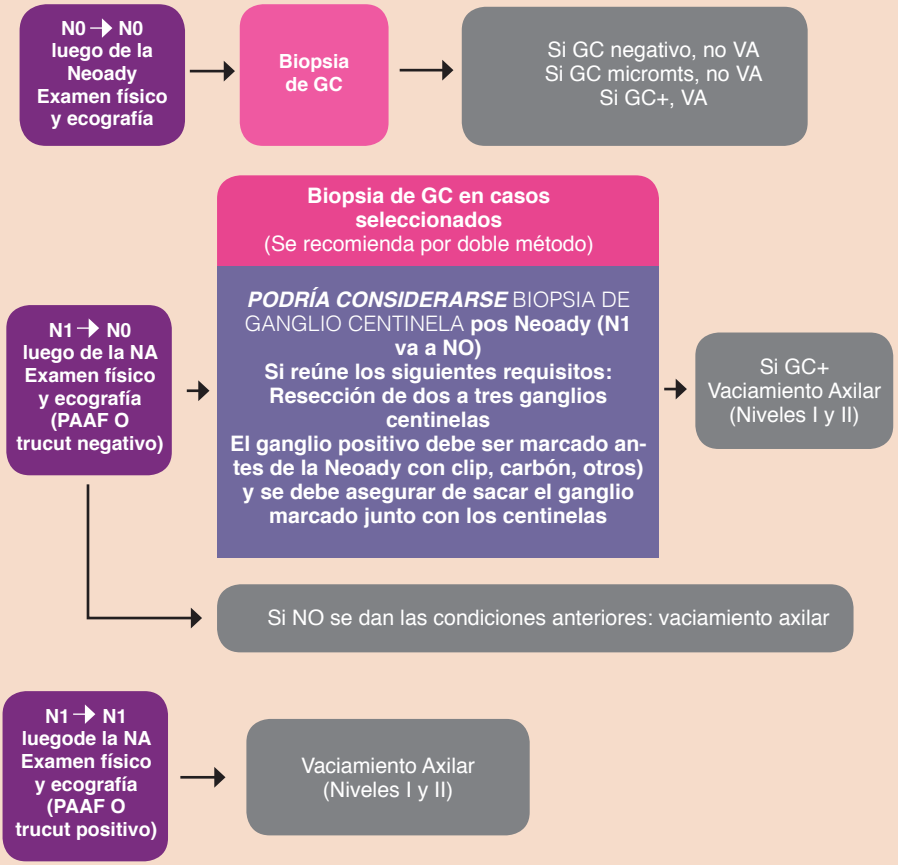
CARCINOMA INFILTRANTE
MANEJO DE LA AXILA



CARCINOMA INFILTRANTE
MANEJO DE LA AXILA



MANEJO DE LA AXILA POS NEOADYUVANCIA

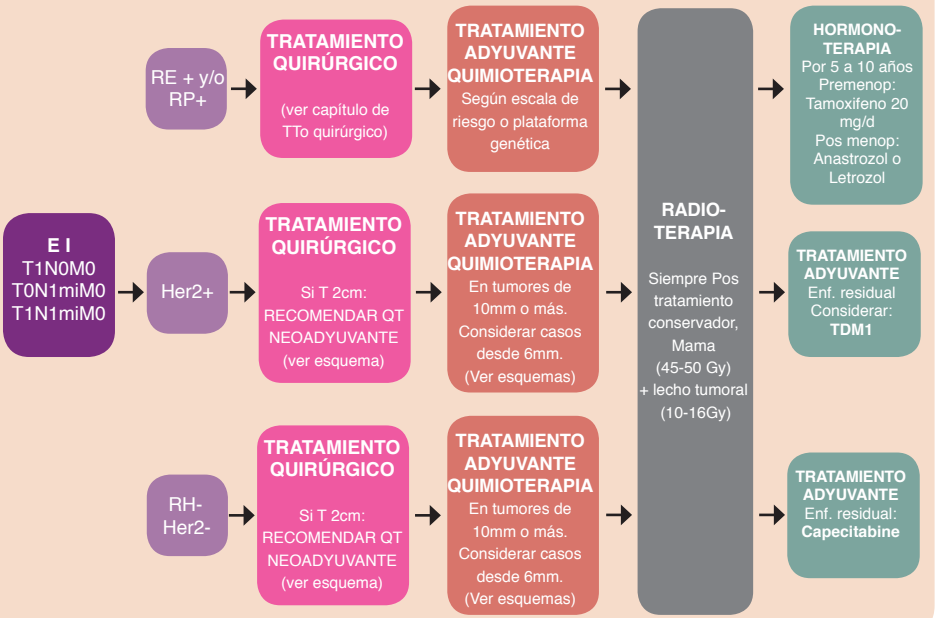


CARCINOMA INFILTRANTE

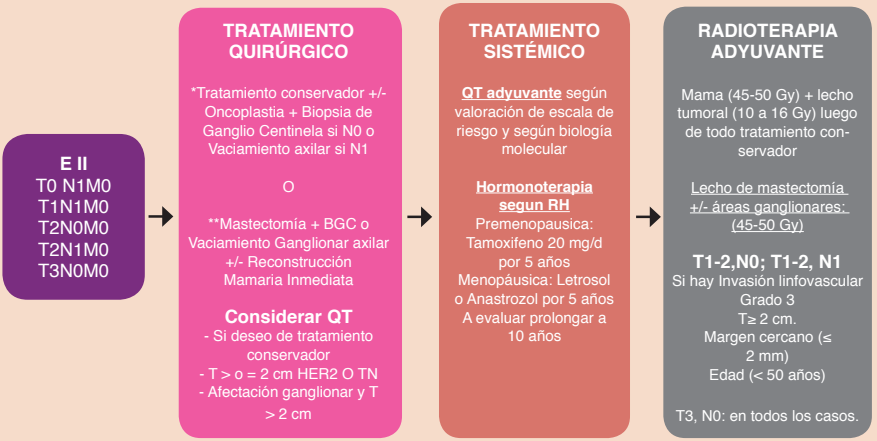
*El tratamiento quirúrgico de elección es siempre el tratamiento conservador y la biospia del ganglio centinela. Todo tratamiento conservador debe ser considerado a realizar con técnicas de oncoplastia a fin de disminuir las secuelas sobretodo pos radioterapia. Margen sano para el carcinoma infiltrante se considera TUMOR QUE NO TOCA LA TINTA (para el infiltrante) si margen positivo se debe ampliar o ir a mastectomía.

**Se debe considerar contraindicaciones absolutas y relativas para el tratamiento conservador (disponibilidad de Radio terapia, lesión multicéntrica, antecedentes de RT de pared torácica, deseo de la paciente, mutación BRCA).

CARCINOMA INFILTRANTE

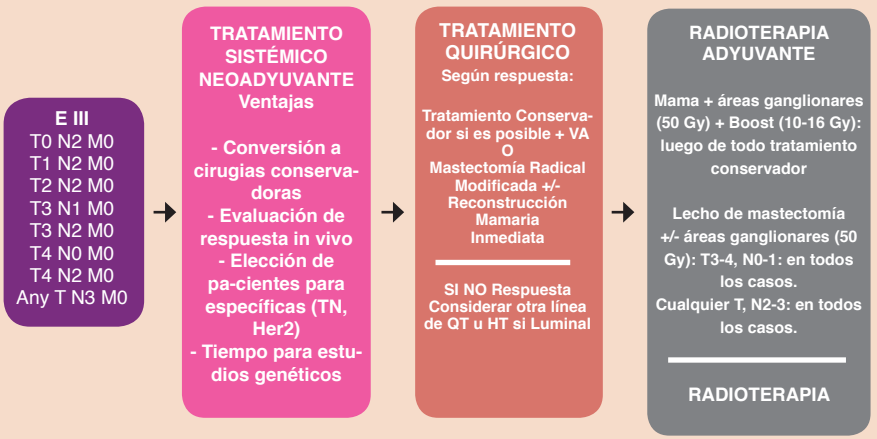


CARCINOMA INFILTRANTE E II



*Todo tratamiento conservador debe ser considerado a realizar con tencicas de oncoplastia a fin de disminuir las secuelas sobre todo pos radioterapia. Margen sano se considera TUMOR QUE NO TOCA LA TINTA.
**Se debe considerar contraindicaciones absolutas y relativas para el tratamiento conservador (disponibilidad de radioterapia, lesión multicéntrica, antecedentes de RT de pared torácica, deseo de la paciente, mutación BRCA).
***Siempre que se realice un tratamiento conservador, deben marcarse al menos dos márgenes glandulares con clips metálicos.

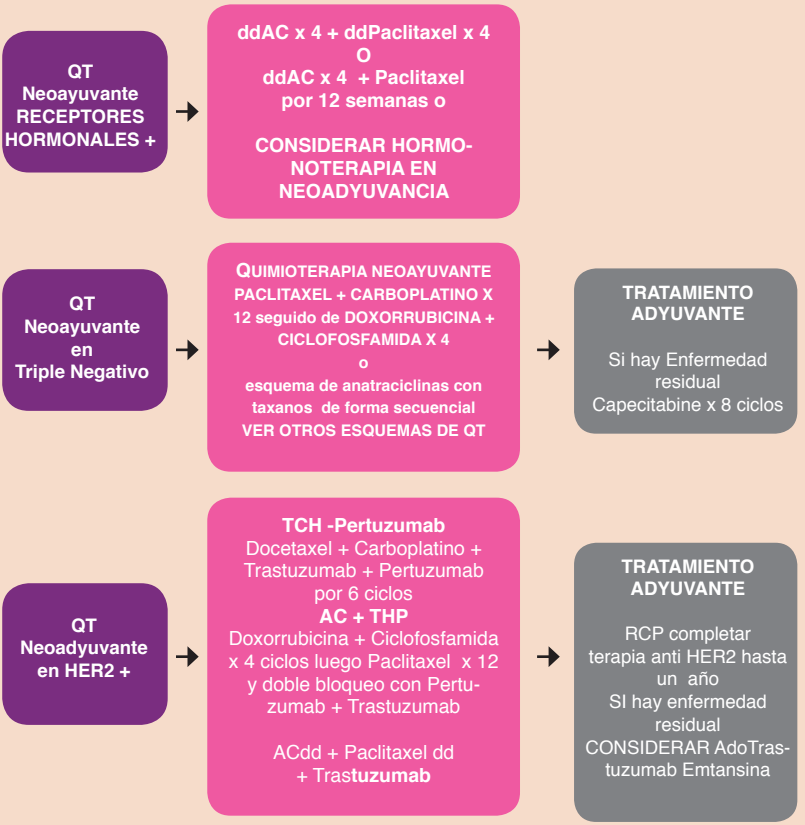
CARCINOMA INFILTRANTE LOCALMENTE AVANZADO

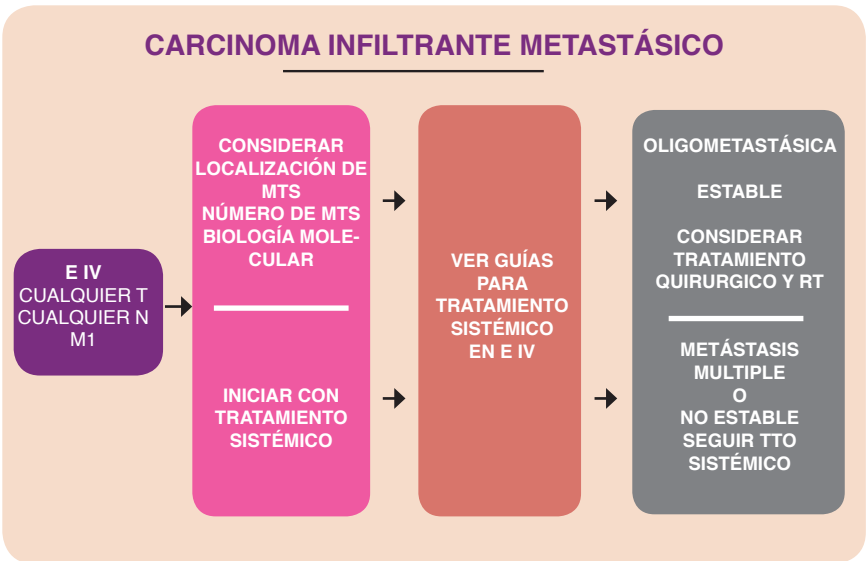


Triple negativo: considerar QT Neoady con AC + Tx y platinos según respuesta, si tumor residual considerar Adyuvancia con Capecitabine.
HER2: considerar Neoady con doble bloqueo HER2 y si tumor residual considerar adyuvancia con TDM1.

CARCINOMA INFILTRANTE E III

TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN ESTADIO III



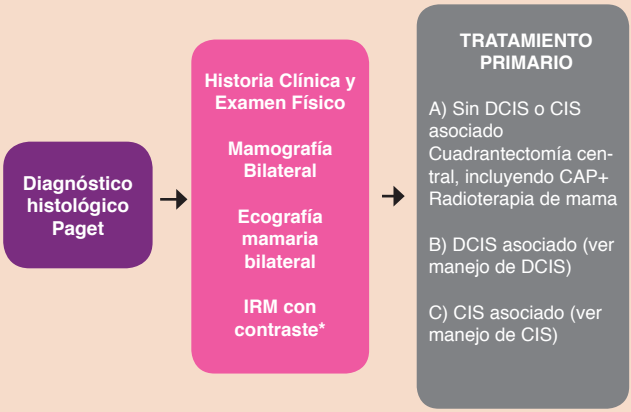

CARCINOMA INFILTRANTE METASTÁSICO
E IV
CUALQUIER T
CUALQUIER N
M1
CONSIDERAR
LOCALIZACIÓN DE
MTS
NÚMERO DE MTS
BIOLOGÍA MOLE-
CULAR
INICIAR CON
TRATAMIENTO
SISTÉMICO
VER GUÍAS
PARA
TRATAMIENTO
SISTÉMICO
EN E IV
OLIGOMETASTÁSICA
ESTABLE
CONSIDERAR
TRATAMIENTO
QUIRURGICO Y RT
METÁSTASIS
MULTIPLE
O
NO ESTABLE
SEGUIR TTO
SISTÉMICO

CARCINOMA DUCTAL IN SITU (DCIS)

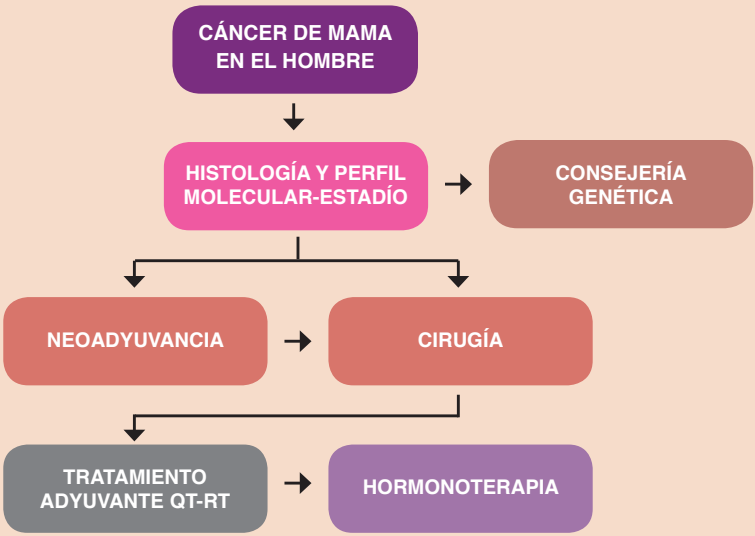
SEGUIMENTO: historia clínica y examen físico cada seis meses hasta los cinco años y luego cada año. Mamografias anuales

*La IRM puede ser considerada para evaluación de extensión del DCIS de alto grado y con comedonecrosis.
**Margen sano se considera margen de dos o más milímetros. Si el margen es menor se recomienda la ampliación de márgenes. Si dicha ampliación de margen no es posible o resultaran nuevamente insuficientes, se recomienda la mastectomia + BGC.
***El beneficio del tratamiento de hormonoterapia en pacientes con RH negativos es desconocido. A evaluar cada según riesgo de Ca.

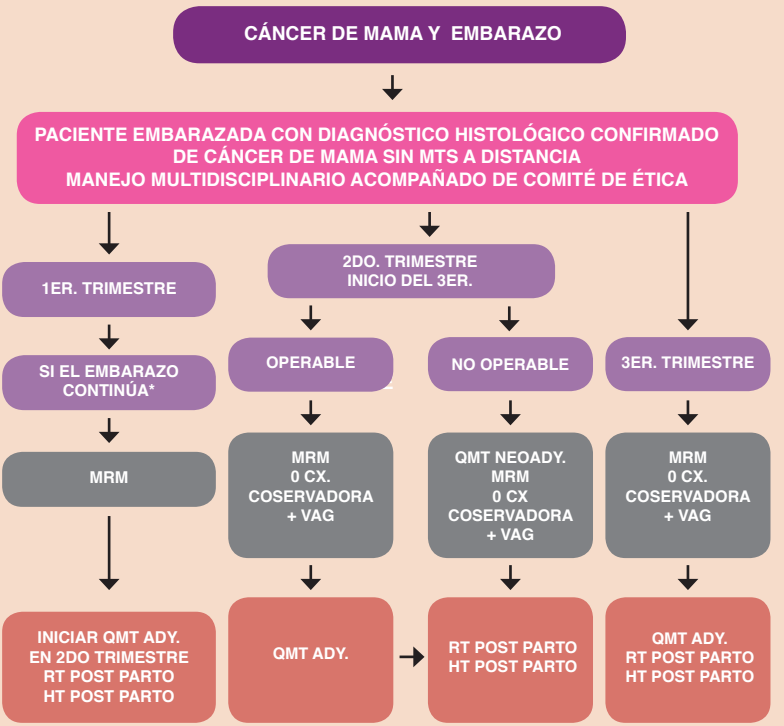
ENFERMEDAD DE PAGET



*La resonancia magnética de mama con contraste puede utilizarse para la evaluación de DCIS o CIS asociado, sobre todo en mamas densas.



CARCINOMA INFILTRANTE



*No hay datos que demuestren ventajas en la supervivencia con la interupción del embarazo.
**Las MTS axilares son frequentes por lo que se recomienda la disección axilar. Algunos casos presentan estadios tempranos y podrían beneficiarse con BGC, pero el uso del azul esta contraindicado en el embarazo por los potenciales riesgos para el feto.
***Evaluar la posibilidad de COP.

ANEXO 2: Conflicto de intereses Guía de Cáncer de mama

FLUJOGRAMA DEL PROCESO DIAGNÓSTICO

Nombre y apellido	Especialidad	Presencia de intereses	Declaración de conflicto de intereses	Participación en el desarrollo de la guía	Aspectos en los que estará limitado
Rene Landó	Oncología Médica	Si	A	Participa	No limitado
María Laura Paredes	Oncología Médica	Si	A	Participa	No limitado
Cinthia Gauna	Oncología Médica	Si	A	Participa	No limitado
Miguel Agüero	Oncología Médica	No	No aplica	Participa	No limitado
Roberto López Fernández	Mastología	No	No aplica	Participa	No limitado
Valeria Sanabria Zuzulich	Mastología	No	No aplica	Participa	No limitado
Patricia Martínez	Mastología	No	No aplica	Participa	No limitado
Sandra Cataldi	Mastología	No	No aplica	Participa	No limitado
María Luisa Cabañas	Anatomía Patológica	No	No aplica	Participa	No limitado
Judith Oertell	Anatomía Patológica	No	No aplica	Participa	No limitado
María José Ávila	Anatomía Patológica	No	No aplica	Participa	No limitado
Hugo Boggino	Anatomía Patológica	No	No aplica	Participa	No limitado
Christian Campi	Cuidados Paliativos	No	No aplica	Participa	No limitado
Leticia Viana	Cuidados Paliativos	Si	A / B	Participa	No limitado
Guadalupe Centurión	Radiología	No	No aplica	Participa	No limitado
Diego Giménez	Radioterapia	No	No aplica	Participa	No limitado
Lucia Delgado	Oncóloga	No	No aplica	Participa	No limitado
Francisco Escobar	Metodólogo	No	No aplica	Participa	No limitado

A: Presencia de interés económico personal, B: Presencia de interés económico no personal, C: Presencia de interés no económico personal, D: Presencia de interés económico personal de un familiar

Se presentaron conflictos de interés principalmente de tipo económico personal. En este sentido y en el marco de la metodología empleada, así como la construcción de las recomendaciones, ninguno de los conflictos de interés declarados se consideró que representaron algún tipo de limitación o exclusión para participar en el desarrollo de las recomendaciones.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Latin America & the Caribbean | The Cancer Atlas [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 2]. Available from: https://canceratlas.cancer.org/the-burden/latin-america-and-the-caribbean/

2. Cazap E. Breast Cancer in Latin America: A Map of the Disease in the Region. Am Soc Clin Oncol Educ B. 2018;(38):451–6.

3. NCCN. Breast Cancer Screening and Diagnosis [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). National Comprehensive Cancer Network; 2021. p. 1–89. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf

4. NCCN. Breast Cancer Breast Cancer, version 6.2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network; 2020. p. 517.

5. Buzaid AC, Maluf FC, William WNJ, Barrios CH. Manual de Oncologia Clínica do Brasil - MOC Brasil [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 2]. Available from: https://mocbrasil.com/

6. NCCN. Invasive breast cancer. Enhanced Resources, version 2.2017. NCCN. Washington DC: Framework for Resource Stratification of NCCN Guidelines; 2018. p. 31–76.

7. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21(1):31–45.

8. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623–49.

9. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(8):1194–220.

10. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Tamizaje en Cáncer de Mama 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 2]. Available from: https://sag.org.ar/sitio/wp-content/uploads/2021/06/Consenso-Nacional-Inter-Sociedades-sobre-Tamizaje-en-Cancer-de-Mama-FINAL-11JUN2021.pdf

11. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry MP, Buys SS, Dickson P, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2020;18(4):380–91.

12. American College of Radiology. BI-RADS® 5a Ed. - Sistema de informes y registro de datos de imagen de mama. 8th ed. EDICIONES JOURNAL; 2018. 686 p.

13. Perou CM, Sørile T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Ress CA, et al. 119 Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747–52.

14. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(19):10869–74.

15. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics. 2006;7:1–12.

16. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Oncol. 2011;5(1):5–23.

17. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol. 2011;22(8):1736–47.

18. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;373(6):503–10.

19. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of surgical oncology-American society for radiation oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages i and II invasive breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88(3):553–64.

20. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. N Engl J Med. 2002;347(16):1227–32.

21. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(10):927–33.

22. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: A systematic review. JAMA. 2013;310(13):1385–94.

23. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017;35(5):561–4.

24. Racz JM, Caudle AS. Sentinel Node Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Therapy: Principles and Techniques. Ann Surg Oncol. 2019;26(10):3040–5.

25. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, 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 [Internet]. 2013;14(4):297–305. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4

26. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: A SEER population-based analysis. Ann Surg Oncol. 2007;14(12):3378–84.

27. Julian TB, Anderson SJ, Krag DN, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, et al. 10-yr follow-up results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. J Clin Oncol . 2013 May 20;31(15_suppl):1000–1000.

28. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, 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 t. Ann Surg. 2016;264(3):413–9.

29. Offersen B V., Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Biete Sola A, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol. 2015;114(1):3–10.

30. Gentile MS, Usman AA, Neuschler EI, Sathiaseelan V, Hayes JP, Small W. Con touring guidelines for the axillary lymph nodes for the delivery of radiation therapy in breast cancer: Evaluation of the RTOG breast cancer atlas Presented in abstract form at the 55th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Atl. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(2):257–65.

31. Pease AM, Riba LA, Gruner RA, Tung NM, James TA. Oncotype DX ® Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2019;26(2):366–71.

32. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(2):111–21.

33. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(8):717–29.

34. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, Bagnardi V, Viale G. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur J Cancer. 2014;50(2):277–89.

35. OMS. Cuidados paliativos [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 2]. Available from: htt ps://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care

36. WHO. Cancer Pain Relief [Internet]. World Health Organization, editor. Geneva; 1986 [cited 2021 Sep 2]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43944/9241561009_eng.pdf

37. www.cap.org/cancerprotocols Febrero 2020

38. Tan, P. H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., Lazar, A. J., Morris, E. A., Sahin, A., Salgado, R., Sapino, A., Sasano, H., Schnitt, S., Sotiriou, C., van Diest, P., White, V. A., Lokuhetty, D., Cree, I. A., & WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology, 77(2), 181–185. https://doi.org/10.1111/his.14091

39. Royal College of Pathologists. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast

cancer. June 2016.
https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html

40. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer: 2017.

ISBN: 978-99925-298-6-7

Gracias al apoyo de

C/Can