Cáncer de mama

Roberto Castaño

Federico Bianchi

María José Codoni

Servicio de Ginecología

Departamento de Ginecología, Mastología y Obstetricia

Hospital Alemán de Buenos Aires (Argentina)

Resumen

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. El cáncer de mama causa más años de vida ajustados por discapacidad perdidos en mujeres que cualquier otro cáncer. Esta afirmación de la OMS permite enfatizar la importancia del diagnóstico temprano de una patología cuyo órgano diana permite accesibilidad desde la clínica y la metodología diagnóstica. En Argentina, ocupa el segundo lugar en frecuencia, seguido por el cáncer de colon, pulmón, cérvix y tiroides. Sin duda que los programas de detección para el cáncer ginecológico y mamaria deben estimularse y realizarse. Las políticas de salud pública no pueden postergar ni omitir estas intervenciones y, de esa forma, aspirar a una mejor calidad de vida de las mujeres afectadas.

Palabras clave

Cáncer de mama; diagnóstico; programas.

Introducción

En los últimos treinta años se evidenciaron progresos respecto a la detección, diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer de mama. El cáncer como entidad nosológica es el resultado de una o más alteraciones moleculares. Estas anormalidades resultan de una variedad de factores externos, así como de condiciones hereditarias. Tal fue el avance en el conocimiento molecular y genético del cáncer de mama, que permitió desarrollar estudios que determinan las características de cada cáncer, pudiendo de esta manera calcular el riesgo de recurrencia, así como la respuesta frente a determinados tratamientos quimioterápicos. Estos adelantos se vieron reflejados también en el desarrollo de terapéuticas dirigidas a blancos moleculares más específicos, permitiendo el desarrollo de terapias personalizadas.

Epidemiología

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer y el más prevalente entre las mujeres en los países desarrollados y en la mayoría de los países en vías de desarrollo. En Argentina, ocupa el segundo lugar en frecuencia, seguido por el cáncer de colon, pulmón, cérvix y tiroides. Los últimos datos arrojados por GLOBOCAN, junto al Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer (SIVER-Ca) del Instituto Nacional del Cáncer (INC) indican que en el año 2018 se produjeron 21.558 casos nuevos y 6.380 muertes.

Factores de riesgo

El cáncer de mama depende de la suma de eventos que interactúan entre sí para facilitar el crecimiento celular descontrolado. Muchos son los factores que se han identificado como de riesgo.

Edad y sexo

La incidencia aumenta claramente hasta los 45-50 años con un *plateau* a los 75-80 años, donde se observa un leve descenso. Los cambios en la curva de incidencia, muy probablemente se asocian a los cambios hormonales que acontecen en ese período (menopausia).

El cáncer de mama es cien veces más frecuente en la mujer que en el hombre.

Nivel socio-económico

Mujeres provenientes de estratos socio-económicos más altos tienen mayor riesgo de cáncer de mama. Este no constituye un factor de riesgo independiente, sino que la influencia del nivel educacional, ocupacional y económico, repercute sobre el patrón reproductivo en lo que respecta al número de embarazos, edad de primera concepción, edad de la menarca y utilización del screening mamográfico.

Índice de masa corporal (IMC)

Ejerce influencias opuestas sobre la mujer pre y post menopáusica. Un IMC mayor a 29 kg/m^2, así como el aumento de peso en la mujer postmenopáusica se asocia con un mayor riesgo. Esto se explicaría por los mayores niveles de estrógeno circulantes, debido a la mayor conversión

periférica. En contraposición, existe una relación inversamente proporcional entre la obesidad y el cáncer de mama en la premenopaúsica. Se debería a la asociación fisiológica entre un IMC alto y la irregularidad en los ciclos menstruales.

Edad de inicio de la menarca y menopausia

Los factores reproductivos que mayor impacto tienen sobre el riesgo de cáncer de mama son: edad de la menarca, del primer parto y de inicio de la menopausia. El inicio de la menarca a una edad temprana se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama, observándose que por cada dos años de atraso en el inicio de la menarca, hubo un 10 % en la reducción de cáncer de mama. La menarca temprana, la menopausia tardía y las irregularidades en los ciclos menstruales, impactan en la exposición a los estrógenos endógenos a lo largo de la vida reproductiva de la mujer

Paridad

Mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo comparadas con aquellas que ya tuvieron partos, con un riesgo relativo de 1,2 a 1,7. El efecto protector del embarazo que llega a término resulta ya que la glándula mamaria recién completa su desarrollo con la lactancia. Esta última fase de diferenciación celular, que se inicia durante el embarazo y continúa durante el puerperio, es la que tiene un efecto protector. Un primer embarazo a mayor edad, significaría un mayor riesgo que en una mujer nulípara, debido a que una estimulación proliferativa sobre una célula que ya inició su diferenciación y se encuentra en una fase más avanzada del desarrollo celular, es más propensa a errores de transcripción y replicación genética que pueden

conducir a la activación de oncogenes o bien la inactivación de genes supresores.

Lactancia

La lactancia tiene un efecto protector que depende tanto de su duración como del efecto asociado a la paridad, pudiendo ser mayor para aquellas pacientes premenopaúsicas y con antecedentes de familiar de primer grado con cáncer de mama. Los mecanismos que explicarían el efecto protector, serían el retraso en la reanudación de los ciclos menstruales, así como el incremento en los niveles de prolactina endógena, responsable de la disminución de la producción de estrógeno.

Densidad mamaria

Independientemente que la mama densa dificulta la detección de ciertas lesiones en la mamografía, es un factor que se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama. Varios estudios mostraron un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de cuatro a cinco veces en pacientes con mamas mamográficamente densas, comparadas con pacientes de similar rango etario, con mamografías con densidad normal.

Factores hormonales exógenos

La utilización de este tipo de terapéutica por un período prolongado, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. La terapia hormonal exógena combinada con estrógeno y progesterona, por un período menor a los tres años en pacientes que previamente fueron tratadas con estrógeno solo, no mostró un incremento del riesgo de cáncer

de mama, pero sí una evaluación mamográfica más dificultosa. Existe evidencia que sugiere que un inicio temprano de la terapia hormonal de reemplazo presenta un mayor riesgo de cáncer de mama que si es iniciado cinco años posteriores a instaurada la menopausia.

Exposición a radiación ionizante

La exposición a radiación ionizante a nivel torácico en edad temprana se asocia con un incremento del riesgo de cáncer de mama. Si bien la edad de mayor riesgo es en la etapa prepuberal (10-14 años), también es importante en pacientes de hasta 45 años. La evidencia no es clara respecto a la exposición a niveles bajos de radiación, como en el caso de estudios imagenológicos (mamografía, radiografía de tórax, tomografía computada).

Historia familiar

El antecedente de cáncer de mama en un familiar de primer grado corresponde únicamente al 15-20 % de mujeres con diagnóstico de la enfermedad. El riesgo asociado al antecedente de un familiar de primer o segundo grado materno o paterno, es modulado por la edad de diagnóstico, tanto de la paciente, como del familiar. El riesgo de cáncer de mama para una mujer con un familiar de primer grado, se incrementa 1,8 veces, con dos familiares de primer grado aumenta 2,93. El riesgo puede ser 2,9 veces mayor en pacientes con familiares con cáncer diagnosticado a una edad menor a 30 años y únicamente 1,5 veces si el familiar de primer grado era mayor a 60 años.

Mutaciones genéticas

Se sabe que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, causada por la suma de interacciones entre factores del medio ambiente y factores hereditarios. La acción de los mismos a lo largo de la vida, son los que, en última instancia, conducen a la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos. El antecedente de cáncer en la familia continúa siendo el factor de riesgo con mayor peso. Las formas familiares comprenden aproximadamente el 20 % de la totalidad de los cánceres de mama y se caracterizan por poseer una patogénesis muy distinta a los así llamados esporádicos y en donde la susceptibilidad genética juega un rol determinante.

Si bien es cierto que muchos de los genes implicados en el cáncer de mama familiar no han sido aún identificados, aproximadamente la mitad de los cánceres familiares son producidos por mutaciones en las líneas germinales de los supresores de tumores, implicados en la corrección de errores de lectura del ADN y ARN. Dentro de estos genes se incluyen al BRCA 1 y BRCA 2 y otros genes supresores de tumores que se asocian a síndromes familiares como el p53, PTEN y el ATM. Los genes BRCA 1 y BRCA 2 son genes supresores de tumores clásicos, donde la copia deficiente de uno de los alelos ya es suficiente como evento predisponente, pero se requiere la pérdida del alelo *wild-type* para el desarrollo de cáncer de mama. Hasta el momento existen identificadas más de 1.000 mutaciones distintas de los genes BRCA 1 y BRCA 2, resultando la mayoría de ellos en la síntesis de proteínas truncadas, que por su parte conducen a una inestabilidad genómica. El cáncer de mama familiar tiene características inmunofenotípicas y genéticas distintivas comparadas con el cáncer de mama esporádico. Aquellos tumores asociados a mutación en el BRCA 1 suelen ser tumores más agresivos, con diagnóstico a edad más temprana,

alto grado tumoral, receptores de estrógeno y progesterona negativos y un alto índice de proliferación tumoral. Los tumores con mutación del BRCA 2, presentan mayor polimorfismo en la expresión de receptores hormonales de estrógeno y progesterona, así como también características moleculares similares a las encontradas en el cáncer de mama esporádico.

Características del cáncer de mama hereditario

La mayoría de los cánceres de mama y ovario hereditarios se asocian con la mutación de dos genes de supresión BRCA 1 y BRCA 2. Con menor frecuencia el cáncer de mama se debe a otros síndromes hereditarios como el de Li Fraumeni y el de Cowden (se asocian con mutaciones en los genes TP53 y PTEN respectivamente), el síndrome de Lynch (cáncer colorectal hereditario no polipoideo), el síndrome de Peutz-Jeghers y el síndrome de ataxia-telangiectasia.

El riesgo de cáncer de mama para portadoras de mutación del gen BRCA 1 y BRCA 2 es del 55-85 % y 50-85 % respectivamente. La edad promedio de diagnóstico es más temprano para el BRCA 1 que para el BRCA 2 (43 vs. 47 años). Tienen a su vez un riesgo elevado de cáncer de mama secundario. La tasa de recurrencia de cáncer contralateral a los 5 y 10 años es del 11-20 % y 25-27 %, respectivamente.

Cáncer de mama en el hombre

Para aquellos hombres portadores de mutaciones en los genes BRCA 1 el incremento del riesgo de cáncer de mama no está definido, no así para portadores de mutación del BRCA 2, donde el riesgo no supera el 10 %. Es importante tener presente que el riesgo de cáncer de mama para aquellos no portadores de mutación es de aproximadamente el 0,1 %.

Cáncer de ovario

El riesgo de cáncer de ovario es mayor en pacientes portadores de mutación BRCA 1 que BRCA 2. El riesgo acumulativo a los 70 años de cáncer de ovario se estima en 40-50 % y 10-25 %, respectivamente. La edad promedio de diagnóstico de cáncer de ovario, en pacientes portadoras de mutación del BRCA 1 y BRCA 2, fue de 52 y 62 años respectivamente.

Carcinoma *in situ*

Neoplasia lobulillar

Las lesiones marcadoras de riesgo se categorizan en tres grupos: *lesiones no proliferativas*, *lesiones proliferativas sin atipia* y *lesiones proliferativas con atipia*. Se incluyen a la hiperplasia ductal atípica (HDA), la atipia epitelial plana (AEP) y al carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS). Estas lesiones son consideradas de alto riesgo porque se asocian a un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de mama, no así lesiones premalignas ya que el cáncer puede desarrollarse en cualquier sitio de la mama y no necesariamente en el lugar de la atipia. Es por ello que ante la presencia de estas lesiones de alto riesgo, el foco debe estar puesto en el estricto seguimiento y las estrategias de reducción de riesgo y no necesariamente en el tratamiento de la lesión local.

El carcinoma lobulillar *in situ* es una lesión no invasiva de los lóbulos y conductos terminales de la mama. La mayoría de las veces representa un hallazgo incidental. No se considera una lesión precursora del cáncer invasor. La importancia del CLIS clásico radica en que es un indicador de riesgo de cáncer de mama lobulillar o ductal invasor bilateral, a diferencia del CLIS pleomórfico que es considerada una real lesión precursora. La identificación del subtipo pleomórfico es de suma importancia, debido a

que las características nucleares, la necrosis y la presencia de calcificaciones hacen que la diferenciación con el carcinoma ductal *in situ* se torne muchas veces problemática. Al igual que con el CLIS clásico, el diagnóstico de CLIS pleomórfico mediante biopsia por punción, amerita una resección quirúrgica. Sin embargo, la identificación de un CLIS pleomórfico en contacto con el margen tumoral, independientemente de la histología obtenida por punción, es indicación de resección a fin de obtener un margen negativo.

Alternativas terapéuticas

Control

El estricto control de aquella paciente con CLIS, así como para cualquier paciente con riesgo aumentado de cáncer de mama, es una opción válida. El seguimiento en estas pacientes debe ser de por vida, ya que el riesgo de cáncer de mama persiste en forma indefinida.

Quimioprevención

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs), tamoxifeno y raloxifeno, tienen un efecto antiestrogénico sobre la glándula mamaria, reduciendo la proliferación de las células epiteliales. La eficacia como quimioprevención en pacientes de alto riesgo (incluidas aquellas con CLIS) se demostró en varios estudios randomizados.

Tamoxifeno

Los resultados de varios estudios mostraron una significativa reducción del riesgo de cáncer de mama invasor receptores hormonales positivo con la administración de tamoxifeno por un lapso de 5 años, en pacientes de alto riesgo (antecedentes de CLIS y con un riesgo estimado a cinco años de más de 1,66 según el modelo de Gail). El estudio más representativo fue el

NSABP P1, que mostró una tasa de desarrollo de carcinoma invasor en pacientes con CLIS tratadas con tamoxifeno de 6 vs 12/1.000 respecto a las que no lo recibieron. Sin embargo, ninguno de los estudios demostró una reducción en la mortalidad asociada a cáncer de mama. Si bien el tamoxifeno se aprobó para la prevención de cáncer de mama en pacientes con alto riesgo, incluyendo a aquellas con CLIS, tiene una limitada aceptación por los efectos adversos asociados, principalmente en aumento de incidencia de cáncer de endometrio y los eventos tromboembólicos. Otros efectos adversos incluyen las tuforadas, hiperplasia endometrial, miomas y pólipos. A la hora de decidir una terapéutica muchas mujeres perciben estos efectos como muy importantes comparado al beneficio que obtienen con el tratamiento.

Raloxifeno

Demostró una reducción en el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas de alto riesgo, incluyendo aquellas con CLIS. El estudio STAR, que comparó los dos agentes (tamoxifeno vs raloxifeno), mostró que ambos son igual de efectivos en la reducción de la incidencia de cáncer de mama en pacientes con alto riesgo. Sin embargo, el raloxifeno no fue igual de efectivo en el cáncer de mama *in situ*. Fue aprobado en los EEUU para la prevención de la osteoporosis y la reducción de riesgo de cáncer de mama invasor en mujeres postmenopáusicas de alto riesgo. Es una alternativa al tamoxifeno para las pacientes postmenopáusicas que además necesitan tratamiento por osteoporosis.

Tratamiento radiante

No existe bibliografía que avale el tratamiento radiante en pacientes con CLIS pleomórfico.

Carcinoma ductal *in situ*

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) representa un grupo heterogéneo de lesiones neoplásicas confinadas a los conductos y lobulillos de la mama. Si bien puede manifestarse por derrame hemático por pezón y aún por nódulo palpable en el 85-90 % de los casos el diagnóstico se realiza por la biopsia de microcalcificaciones sospechosas.

La incidencia aumentó significativamente debido a la introducción de la mamografía como método de *screening*. El riesgo de CDIS aumenta con la edad, por lo que es poco frecuente su diagnóstico en mujeres menores de 30 años. La incidencia de 0,6/1.000 en mujeres de 40 a 49 años y 1,3/1.000 en mujeres de 70 a 84 años y el riesgo de muerte es muy bajo, con un porcentaje estimado de 1,9 % en 10 años.

El principal objetivo del tratamiento del CDIS es prevenir el desarrollo del carcinoma invasor. La propuesta terapéutica incluye el tratamiento quirúrgico local, la radioterapia y tratamiento hormonal adyuvante.

Tratamiento quirúrgico local

Tratamiento conservador

La mayoría de las pacientes con CDIS son candidatas para el tratamiento conservador, siempre que la lesión tumoral se limite a un cuadrante. El criterio del tamaño de la lesión es relativo y depende en gran medida de la relación volumen tumoral/volumen mamario. La obtención de márgenes histológicamente negativos es otra condición que debe cumplirse al realizar un tratamiento conservador. La multicentricidad clínica y/o radiológica sugiere la preferencia de la mastectomía.

Margen tumoral

El espesor del margen es un determinante importante en la recurrencia local de CDIS. Se recomienda un espesor de 1-2 mm para pacientes a las que se le va a administrar radioterapia. En pacientes en las cuales luego de una segunda resección no se logra obtener márgenes sanos, es prudente la realización de la mastectomía.

Ganglio centinela

La biopsia del ganglio centinela no es mandatoria en pacientes con diagnóstico de CDIS. El compromiso de los ganglios de la axila es excepcional, aún en pacientes con lesiones multifocales extensas de alto grado, siendo este menor del 5 % (en realidad se trataría de carcinomas invasores inadvertidos). La evaluación del ganglio centinela debe considerarse en aquellas pacientes a las que se realizará una mastectomía por extensión de la lesión, debido a que el 10-20 % de estas pacientes tienen una patología invasora inadvertida.

Mastectomía

Si bien la mastectomía en el CDIS logra una excelente sobrevida global con tasa de recurrencia local de menos del 1 %, es un tratamiento por demás agresivo, con una alta morbilidad. Por otro lado, el tratamiento conservador presenta una menor morbilidad, pero el riesgo de recurrencia local es mayor. Ambas ofrecen una curación del 98 % a diez años.

Tratamiento radiante

La radioterapia luego de la resección amplia reduce el riesgo de recurrencia local de lesiones *in situ* e invasoras. En un meta-análisis realizado por Goodwin y cols., de los cuatro estudios más importantes (NSABP B-17, EORTC 10853, UKCCR y SweDCIS), se evaluó el rol de la radioterapia en casi 4.000 pacientes, concluyendo que existe una

reducción significativa de recaída/recurrencia en la mama ipsilateral en pacientes tratadas con radioterapia vs las que no han recibido terapia radiante.

La radioterapia constituye un pilar en el tratamiento conservador y si bien para aquellas pacientes con un único foco pequeño de CDIS de bajo grado, con márgenes de resección negativos, la radioterapia podría omitirse, no existen estudios prospectivos, randomizados, que avalen esta conducta.

Tratamiento sistémico

El rol del tratamiento sistémico para pacientes con CDIS es aún discutido. El único tratamiento que fue estudiado es la hormonoterapia con tamoxifeno. El NSABP B-24, incluyó una población de 1.804 pacientes con CDIS, tratadas con resección amplia y radioterapia que fueron randomizadas a tamoxifeno (20 mg diario por cinco años) vs placebo. Con un seguimiento de 13 años se observó que el tamoxifeno reduce los eventos de recaída/recidiva de la mama ipsilateral, como contralateral. El estudio UK/ANZ realizado por el United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKKCCR) incluyó 1.701 mujeres tratadas por CDIS, que fueron randomizadas a recibir: exéresis amplia sola; resección amplia y radioterapia; resección amplia y tamoxifeno y resección amplia + radioterapia + tamoxifeno. Con un seguimiento promedio de 53 meses, no hubo un beneficio significativo en la rama tamoxifeno vs placebo, en el desarrollo de cáncer de mama invasor homolateral (6 vs 4 %). En un análisis posterior con un seguimiento de 12,7 años, el uso del tamoxifeno aún no se asociaba con una reducción significativa de cáncer de mama invasor ipsilateral, pero sí con una reducción significativa del riesgo de recurrencia de CDIS ipsilateral, así como de un nuevo cáncer de mama contralateral. Un meta-análisis realizado por Petrelli y cols. a partir de los

dos estudios arriba mencionados, concluyó que el agregado de tamoxifeno a la cirugía + radioterapia reduce significativamente el riesgo de recaída homolateral de cáncer invasor, y de carcinoma *in situ*. El tamoxifeno no demostró reducir la mortalidad específica por cáncer de mama ni la mortalidad global, cuando se lo asocia al tratamiento local por CDIS.

Estado de los receptores hormonales

Aproximadamente el 50-70 % de los CDIS expresan receptores para estrógeno y/o progesterona. El potencial beneficio del tamoxifeno de acuerdo al estado hormonal fue evaluado en el estudio NSABP B-24. El beneficio aparenta estar limitado a pacientes que expresan receptores hormonales. En estas pacientes, el uso del tamoxifeno se asoció a una reducción significativa del 40 % de recurrencia de cáncer de mama invasor comparado con la rama placebo. No hubo beneficio en aquellas pacientes con receptores hormonales negativos.

Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan la determinación de los receptores hormonales en toda paciente con CDIS. Para aquellas pacientes con mastectomía, especialmente bilateral, el riesgo de recaída es muy bajo, por lo que el tratamiento con tamoxifeno no sería necesario. Por el contrario, en pacientes con tratamiento conservador, que expresan receptores hormonales, el tamoxifeno es una opción razonable para la prevención de la recurrencia homolateral. El estudio UK/ANZ demostró que el tamoxifeno no puede reemplazar al tratamiento radiante e impresiona tener un efecto sumatorio en el control local.

Carcinoma microinvasor

Se define, según la American Joint Committe on Cancer and the International Union for Cancer Control (AJCC-UICC), como aquel carcinoma invasor de la mama sin evidencia histológica de ningún foco invasor mayor a 1 mm.

La mayoría de las veces es diagnosticado dentro del contexto de un CDIS, en donde pequeños focos de células tumorales han atravesado la membrana basal e invadido el estroma. Raramente se asocia con el CLIS y el tipo histológico predominante es el ductal. La incidencia del carcinoma microinvasor parece haber aumentado a la par del CDIS, debido principalmente a la introducción de programas de *screening*. No obstante, se trata de una entidad poco frecuente que abarca aproximadamente el 1 % de la totalidad de los cánceres de mama.

Carcinoma invasor: clasificación histológica de la OMS

Carcinoma ductal infiltrante, sin otra especificación (SOE) o de tipo no especial (NOS)

Comprende el 75-85 % de los cánceres de mama. Es un grupo heterogéneo de tumores que no corresponden a un tipo en particular, es decir que no puede ser clasificado en ninguna variante especial. Estos tumores, al igual que los demás subtipos, son infrecuentes antes de los 40 años. Los casos de cáncer familiar asociados con mutaciones del gen BRCA 1 suelen ser carcinomas ductales NOS, con rasgos medulares, los asociados a mutaciones del BRCA 2, son frecuentemente carcinomas ductales NOS de alto grado, márgenes tumorales pujantes y conteo mitótico inferior a los cánceres esporádicos. En un 80 % de los casos está asociado a un carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y este componente puede ser

extensivo. Alrededor del 70-80 % de los casos expresan positividad para receptores de estrógeno y entre 15-30 % son Her2neu positivos.

Carcinoma de tipo mixto

Corresponde a los tumores que presentan menos de un 50 % de carcinoma ductal infiltrante NOS y el restante una forma especial de carcinoma mamario, como por ejemplo un carcinoma de tipo mixto que combine carcinoma ductal y lobulillar infiltrante.

Carcinoma pleomórfico

Es una variante de carcinoma ductal infiltrante NOS, constituido por células tumorales gigantes, bizarras y pleomórficas o un adenocarcinoma con diferenciación escamosa. Estos tumores son de alto grado histológico (GH3), generalmente negativos para receptores hormonales. Las células pleomórficas gigantes son positivas para marcadores epiteliales como CKAE1 AE3 y EMA.

Carcinoma lobulillar infiltrante

Es una forma especial de carcinoma, asociado frecuentemente a CLIS (66 %), constituido por células neoplásicas individuales no cohesivas, dispuestas en patrón lineal simple o dispersas en un estroma fibroso. Representa el 5 al 15 % de los carcinomas mamarios, se presenta como masas palpables y mayor multicentricidad, con una incidencia contralateral de 8 a 19 %.

El carcinoma lobulillar pleomórfico corresponde a una variante distintiva que exhibe marcada atipia y pleomorfismo nuclear, a diferencia de la forma clásica.

El análisis de la e-caderina negativa en estos tumores es importante en el diagnóstico diferencial con otros tipos histológicos. Usualmente son positivos para receptores hormonales y negativos para el Her2neu (salvo las variantes pleomórficas).

Carcinoma tubular

Las formas puras constituyen menos del 2 % de los carcinomas invasores. Están asociados frecuentemente a CDIS, neoplasias lobulares y atipia epitelial plana. Son positivos para receptores hormonales y negativos para Her2neu. Es de pronóstico favorable.

Carcinomas mucinosos

Son tumores caracterizados por producción de mucina extra e intracelular. Incluyen carcinoma mucinoso (coloide o gelatinoso), cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma mucinoso de células columnares y carcinoma de células en anillo de sello.

Carcinoma papilar invasor y micropapilar

Este tumor constituye el 2 % de los carcinomas mamarios, más frecuente en mujeres postmenopáusicas. Macroscópicamente son bien circunscriptos. Con frecuencia se asocian con carcinomas intraductales papilares. Son usualmente positivos para receptores hormonales y negativos para Her2neu.

Carcinomas metaplásicos

Reúne un grupo heterogéneo de neoplasias, caracterizadas por una mezcla de adenocarcinoma con áreas dominantes fusocelulares, escamosas y/o diferenciación mesenquimática (con componentes específicos metaplásicos condroide, óseo y otras variantes de carcinosarcoma). Además pueden darse formas puras fusocelulares o escamosas. Expresan focalmente marcadores epiteliales (citoqueratinas) y son usualmente receptores negativos. El diagnóstico diferencial es importante con tumores metastásicos, fibromatosis y tumor phylodes. Son en general de mal pronóstico.

Clasificación molecular del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, con diversidad de características fenotípicas, compuesta por diversos subtipos biológicos con un comportamiento distintivo y una respuesta terapéutica variada. Se han logrado identificar así, subtipos de cáncer de mama con características muy diferentes entre sí:

- Subtipos que expresan receptores hormonales para estrógeno y progesterona (luminal A y luminal B)
- Subtipos que no expresan receptores hormonales para estrógeno y progesterona (el *basal-like*, Her2 positivo y el *normal-like*)
- Subtipo denomidado *claudin-low* (bajo en claudinas)

Subtipo luminal

Se denominan luminales debido a la similitud que existe en los patrones de expresión entre este tipo de tumores y el epitelio de la mama

normal. Son típicamente positivos para citoqueratinas 8 y 18. Son los subtipos más comunes y abarcan la mayoría de los cánceres de mama estrógeno positivos.

Tumores luminal A

Conforman el 40 % del total de los cánceres de mama. Se asocian con un alto nivel de expresión de genes relacionados con el receptor de estrógeno, tienen una baja expresión del Her2 y de genes relacionados a la proliferación celular.

Tumores luminal B

Constituyen alrededor del 20 % del total de los cánceres de mama. Presentan una expresión de genes relacionados con el receptor de estrógeno menor, pero no ausente, expresión variable del Her2 y una alta expresión del grupo de genes de proliferación. Este subtipo de tumores tiene un peor pronóstico que los tumores luminal A.

Subtipo Her2 positivo

Corresponden aproximadamente al 15 % de los cánceres de mama y se definen por presentar una alta expresión del grupo de genes para Her2, así como del grupo de genes asociados a la proliferación celular y una baja expresión del cluster luminal. Presentaban un pobre pronóstico previo a la era de la terapia antiHer2, mejorando actualmente con el tratamiento dirigido.

Subtipo *basal-like*

Denominados así por su similitud en la expresión a las células basales del epitelio, corresponden aproximadamente al 15-20 % de los tumores de mama. Se caracterizan por presentar negatividad para receptores de estrógeno, progesterona y Her2. Estas características llevaron a llamarlos tumores triple negativos. Sin embargo, no deben ser considerados sinónimos, ya que si bien la mayoría de los tumores *basal-like* son triples negativos y la mayoría de los tumores triple negativos son *basal-like*, existe una discrepancia de hasta un 30 % entre ambos métodos de clasificación.

Los tumores *basal-like* son tumores con una alta expresión del grupo de genes asociados a la proliferación celular, son en su mayoría de alto grado. Presentan también una alta expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico, así como de citoquinas epiteliales 5, 14 y 17. Una característica es la frecuente asociación a la mutación concomitante del BRCA 1. Aproximadamente el 80 % de los cánceres de mama en pacientes con el gen BRCA 1 mutado, son del tipo *basal-like*.

Subtipo bajo en claudinas

Se encuentra agrupado dentro de los tumores triples negativos no *basal-like*, que son poco frecuentes y se definen por la expresión de genes de transición epidérmica-mesenquimática con características similares a las *stem-cell*. La característica principal es la baja a nula expresión de genes de adhesión epitelial célula a célula (claudina 3, 4 y 7 y la E-caderina).

Clasificación TNM del cáncer de mama

El sistema de estadificación TNM (tamaño tumoral, compromiso ganglionar y presencia de metástasis a distancia) es un sistema internacionalmente aceptado, utilizado para la estadificación de la gran mayoría de los cánceres y que tiene como propósito establecer estándares de tratamiento y determinar pronóstico.

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma *in situ*
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma *in situ* (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension (round any measurement 1.0-1.9 mm to 2 mm).
T1b	Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

* Note: Lobular carcinoma *in situ* (LCIS) is a benign entity and is removed from TNM staging in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition.

cN Category	cN Criteria
cNX*	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s)
cN1mi**	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; *or* in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN2a	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures

M Category	M Criteria
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases*
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or by molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)

* Note that imaging studies are not required to assign the cM0 category

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement; *or* in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases; *or* metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or fine needle aspiration/core needle biopsy respectively

†The cNX category is used sparingly in cases where regional lymph nodes have previously been surgically removed or where there is no documentation of physical examination of the axilla.

††cN1mi is rarely used but may be appropriate in cases where sentinel node biopsy is performed before tumor resection, most likely to occur in cases treated with neoadjuvant therapy.

Tratamiento quirúrgico

Tratamiento conservador en el cáncer de mama

Se entiende por tratamiento conservador a la resección local de la lesión, seguido del tratamiento radiante sobre el volumen mamario restante, con la finalidad de erradicar la enfermedad microscópica residual.

Criterios de selección para la cirugía conservadora

Es importante determinar los riesgos y beneficios que implica la cirugía conservadora comparado con la mastectomía, en lo que respecta a la morbilidad, resultado estético, riesgo de recurrencia y sobrevida libre de enfermedad.

El tamaño tumoral por sí solo no constituye una contraindicación absoluta para la cirugía conservadora; sin embargo, es de crucial importancia evaluar el tamaño tumoral en relación con el volumen de la mama.

La presencia de un componente intraductal extensivo es un indicador de que la extensión de la lesión puede ser mayor a la clínicamente evidenciable, pero no por eso constituye una contraindicación.

La presencia de retracción del pezón, areola o parénquima mamario, no son necesariamente un signo de enfermedad localmente avanzada y no constituyen una contraindicación para la cirugía conservadora. Sin embargo, si va a ser mandatoria la resección de parte del pezón y/o areola para poder obtener márgenes libres, entonces cabe replantear la estrategia quirúrgica.

El compromiso ganglionar axilar no es una contraindicación para la cirugía conservadora.

La edad y los antecedentes familiares no contraindican una cirugía conservadora. La enfermedad del tejido conectivo es una contraindicación relativa que se debe evaluar en cada caso.

Las contraindicaciones absolutas para la cirugía conservadora son: enfermedad multicéntrica; microcalcificaciones malignas difusas en la mamografía; antecedente de radioterapia previa; primer trimestre de embarazo; imposibilidad de obtener márgenes negativos.

Márgenes quirúrgicos

La evaluación de los márgenes es un factor determinante para la realización de una cirugía conservadora, debido al riesgo de recurrencia local. Se considera como margen macroscópico suficiente a 0,5-1 mm de tejido sano circundante a la lesión. La confirmación en el estudio diferido de un margen comprometido es indicación de reintervención y ampliación. Si bien no existe una definición estándar de margen insuficiente, se recomienda la ampliación en aquellos casos con margen inferior a 2 mm. Las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) consideran al margen menor a 1 mm como insuficiente, pero no mandatorio de ampliación si se encuentra en el límite fibroglandular de la mama (pared torácica o piel). En aquellos casos de margen insuficiente en donde la ampliación no es posible, cobra valor la aplicación de un *boost* de radioterapia de refuerzo en dicha área, ya que demostró una reducción significativa del riesgo de recurrencia local.

Ganglio centinela

Se denomina «ganglio centinela» al primer ganglio de una cadena que recibe el flujo linfático desde el tumor primario y, por lo tanto, el primero en verse afectado por las células neoplásicas provenientes de dicho tumor. El estado patológico de los ganglios linfáticos centinelas axilares representa en cierta medida el estado de los restantes. Los ganglios centinelas libres de tumor predicen que los no centinelas también lo están. Por otro lado, los ganglios centinelas positivos pueden acompañarse o no de enfermedad ganglionar adicional.

Pueden utilizarse dos agentes localizadores para identificar al ganglio centinela. El colorante vital azul (azul de isosulfan al 1 % o el azul patente) se inyecta en la región periareolar intraoperatorio antes de incidir la piel y luego se realiza un suave masaje mamario continuo durante 5 a 10 minutos. A su vez puede emplearse, en forma aislada o en conjunto, un radiocoloide, como el sulfuro coloide marcado con tecnecio. Se considera como ganglio centinela cualquier ganglio/s teñidos de azul, ganglio/s no teñidos pero con canalículo linfático aferente azul y ganglio/s con una radioactividad aumentada 2 a 3 veces la basal *in vivo*.

Una vez resecado el o los ganglios identificados, se envía para su procesamiento histopatológico diferido. De acuerdo con el resultado (positivo o negativo) se procederá a decidir el posterior tratamiento axilar.

El ganglio centinela se identifica en el 96 % de los casos y predice el estado de los ganglios axilares restantes en más del 95 % de los casos. La tasa de falsos negativos reportada originalmente es del 5-10 %.

Las metástasis en el ganglio centinela pueden clasificarse:

- ***Células tumorales aisladas***: presencia de hasta 200 células, o bien un conglomerado celular no mayor a 0,2 mm, en un único corte histológico ganglionar.
- ***Micrometástasis***: metástasis entre 0,2 mm y 2 mm. Es considerada axila positiva y si bien pareciera ser indicativo de peor pronóstico, existen estudios que mostraron una muy baja, e incluso ninguna reducción de la sobrevida en pacientes con micrometástasis vs aquellas sin ella.
- ***Macrometástasis***: metástasis mayor a 2 mm.

Existe consenso frente a las siguientes situaciones:

- *Pacientes con ganglio centinela negativo*, no tienen indicación de linfadenectomía.
- *Pacientes con presencia de células tumorales aisladas* son consideradas negativas y no tienen indicación de linfadenectomía.
- *Pacientes con micro o macrometástasis en más de tres ganglios*, tienen recomendación de linfadenectomía.

La controversia se presenta ante la presencia de micro o macrometástasis en menos de tres ganglios centinela. En aproximadamente el 60 % de los casos, el ganglio centinela es el único sitio tumoral, que asciende al 90 % en el caso de las micrometástasis. Estas observaciones llevaron a especular sobre la real necesidad de la linfadenectomía en un subgrupo de pacientes con menos de tres ganglios centinela positivos. En el estudio ACOSOG Z-0011, que evaluó la necesidad de linfadenectomía axilar en pacientes T1 o T2, axila clínicamemte negativa

y con menos de tres ganglios centinelas positivos, con un seguimiento de 6,3 años, no hubo diferencia significativa en la sobrevida ni en la recurrencia local en ambas ramas (ectomía del ganglio centinela + linfadenectomia vs centinela sólo). La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad fue similar en ambas ramas (91,1 % vs 92,5 % y 82,2 % vs 83,9 % respectivamente). La tasa de recurrencia axilar fue similar en ambas ramas (0,5 y 0,9 respectivamente). A raiz del escaso beneficio en el control regional y la baja tasa de eventos, la linfadenectomía puede omitirse en el subgrupo de paciente con tumores T1, axila clínicamente negativa, con menos de tres ganglios centinela positivos y que van a realizar radioterapia sobre volumen mamario total, especialmente las que son receptores hormonales positivos.

Linfadenectomía axilar

Dentro del espacio axilar, los ganglios axilares se dividen en tres niveles. Los del primer nivel están localizados por fuera y abajo del pectoral mayor, los ganglios del segundo nivel, por debajo de la vena axilar y del pectoral menor y los del tercer nivel, hacia la cara interna del pectoral menor, contra la pared torácica. La resección de los ganglios del 1er y 2do nivel, permiten obtener suficiente información para lograr una adecuada estadificación axilar. Las metástasis en el 3er nivel ganglionar, suceden en el 1 % de las pacientes con niveles 1 y 2 negativos. En la paciente con axila clínicamente negativa, la resección de los dos primeros niveles resulta adecuada. De evidenciarse metástasis ganglionares macroscópicas durante el acto operatorio, deben ser resecadas para mantener un adecuado control local de la enfermedad.

Tratamiento adyuvante

Radioterapia

La radioterapia constituye un pilar esencial en el tratamiento del cáncer de mama, principalmente en pacientes sometidas a un tratamiento conservador. Actualmente existen técnicas de tratamientos radiantes conformados (3D) que adaptan la emisión de rayos de tal manera de crear una distribución de dosis homogénea sobre el blanco seleccionado, de modo de dañar lo menos posible el tejido restante así como los órganos circundantes.

La radioterapia sobre el volumen mamario total provee un adecuado control de la enfermedad microscópica residual, permite la preservación de gran parte de la glándula mamaria, con resultados cosméticos satisfactorios.

La utilización de técnicas más modernas de hipofraccionamiento administran la misma intensidad de dosis que la radioterapia convencional en menor tiempo, sin diferencias con respecto a los resultados.

Según la evidencia, no existe ningún subgrupo de pacientes con pronóstico lo suficientemente bueno como para obviar la radioterapia sobre el volumen mamario total. Con la discutida excepción de aquella mujer añosa, con un tumor pequeño, receptores hormonales positivos, la radioterapia sobre el volumen mamario total continúa siendo el tratamiento estándar.

Si bien se le atribuye a la radioterapia post-mastectomía una reducción significativa en el riesgo de la recurrencia locorregional, es tema de controversia el impacto en la sobrevida global. La radioterapia sobre la

cicatriz de mastectomía se reserva para casos determinados, principalmente en pacientes con enfermedad localmente avanzada.

La irradiación de cadenas ganglionares (supra e infraclaviculares y cadena mamaria interna) también tiene indicaciones precisas dependiendo de las características de la enfermedad y del estado axilar.

Tratamientos sistémicos en cáncer de mama

Se entiende por tratamientos sistémicos en cáncer de mama a la utilización de quimioterapia, hormonoterapia, agentes biológicos (inmunoterapia), de manera única o en combinación.

La quimioterapia consiste en la aplicación de drogas con acción citotóxica/citostática que llevan a la muerte celular por daño en el ADN y activación de mecanismo de apoptosis (muerte celular programada).

Los tratamientos hormonales consisten en la administración de sustancias con efecto competitivo (tamoxifeno), sustitutivo (estrógenos), aditivo (progestágenos) o ablativo (análogos de LHRH), que modifican el entorno endocrino en el cual se desarrolla un tumor mamario.

Los tratamientos inmunoterápicos estriban en la administración de inmunomoduladores o el empleo de anticuerpos monoclonales anti Her-2neu (trastuzumab), uno de los adelantos mas importante de la mastología de los últimos años.

Se distinguen dos modalidades de administración de tratamientos sistémicos:

- ***Tratamiento adyuvante***: consiste en el tratamiento sistémico administrado luego de un tratamiento regional con intención curativa (ejemplo: cirugía).

- ***Tratamiento neoadyuvante***: consiste en el tratamiento sistémico administrado antes del tratamiento regional con intención curativa.

La necesidad para seleccionar terapias locales y sistémicas está basada en factores pronósticos y predictivos. Estos factores incluyen histología tumoral, características clínicas y patológicas del tumor primario, estatus ganglionar axilar, receptores hormonales, estatus HER2neu, determinación del ki67, presencia o ausencia de enfermedad metastásica, comorbilidades del paciente, edad, estado menopáusico y de disponer, pruebas de biología molecular. Si bien de estos factores hay algunos que determinan en mayor medida la probabilidad de recurrencia, la decisión clínica en la elección de tratamiento sistémico se debe fundamentar en si se justifica el uso de tratamiento endocrino, biológico o la quimioterapia.

Se recomienda terapia endocrina a aquellos tumores que muestren positividad de receptores hormonales (cualquier valor de receptores de estrógenos, cuestionándose el valor de la positividad de receptores de progesterona en ausencia de receptores de estrógenos)

La terapia anti-Her2 está indicada en pacientes Her2 positivos definidos estos como aquellos que presentan por inmunohistoquímica (IHQ) una tinción > 30 % o una hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) > 2,2+. En la actualidad la terapia anti-Her2 se asocia a quimioterapia.

La quimioterapia es el pilar de tratamiento en tumores triple negativos en pacientes justificados según el riesgo. El límite para incorporar quimioterapia en pacientes con receptores de estrógenos fuertemente positivos (> 50 %) y Her2 negativo es muy difícil de determinar, ya que incluye una gama de pacientes con bajo riesgo en el cual la quimioterapia

no aportaría ningún beneficio, hasta pacientes de alto riesgo en los cuales la quimioterapia resulta útil.

Tratamiento adyuvante sistémico

Luego del tratamiento quirúrgico se debe considerar el tratamiento adyuvante, el cual tiene como objetivo eliminar micrometástasis ocultas y de esta manera prevenir la recurrencia y mejorar la supervivencia. La decisión del uso de terapia adyuvante sistémica debe balancear el riesgo de recidiva de enfermedad con terapia local sola, la magnitud del beneficio de aplicar terapia adyuvante, su toxicidad y las comorbilidades.

Tratamiento adyuvante hormonal

El objetivo de este tratamiento es evitar que las células reciban estimulación de estrógenos endógenos y debe ser considerado en pacientes con receptores hormonales positivos, independientemente de la edad de la paciente, el estado de ganglios axilares o si se administra o no quimioterapia adyuvante.

Un factor que puede determinar la manera de realizar la terapia hormonal es el estado menopáusico de la paciente. En pacientes premenopáusicas se puede utilizar la supresión ovárica/ablación, tamoxifeno o combinación de supresión/ablación ovárica más tamoxifeno. El tamoxifeno es una opción efectiva en mujeres premenopáusicas el cual fue evaluado en numerosos estudios luego de la quimioterapia, mejorando la sobrevida libre de enfermedad, si bien no está claramente definido el beneficio en la sobrevida global. Sin embargo, en una actualización de un meta-análisis del Early Breast Cáncer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) en mujeres con receptores hormonales positivos, la

administración de tamoxifeno por 5 años reduce en 15 años un 39 % la probabilidad de recurrencia y un 30 % la mortalidad, en comparación con las que no lo recibieron. La dosis administrada debe ser de 20 mg/dia por 5 años, comenzando luego de completar la quimioterapia y/o la radioterapia. Actualmente varios estudios apoyan la extensión de la administración por 10 años. El tamoxifeno no causa infertilidad e incluso puede inducir ovulación, por lo que debe recomendarse tratamiento anticonceptivo no hormonal en mujeres premenopáusicas sexualmente activas mientras dura la terapia, hasta 2 meses de suspendida.

El uso de inhibidores de aromatasa debe ser evitado en premenopausia, ya que reduce el *feedback* de estrógenos sobre hipotálamo, lo que incrementaría la secreción de gonadotrofinas y estimulación ovárica. El tratamiento en mujeres postmenopáusicas se basa en que se ha demostrado su beneficio, aunque no superior al tamoxifeno. El tiempo de administración es desconocido, como así también el tiempo cuando debe realizarse el *switch* o cambio de tamoxifeno a inhibidores de aromatasa. Se recomienda utilizarlos por 5 años cuando se comienza con ellos. Aquellas mujeres postmenopáusicas que completen 5 años de tamoxifeno pueden adicionar 5 años de inhibidores y aquellas que completen 2-3 años de tamoxifeno cambiar a inhibidores de aromatasa hasta completar un total de 5 años. El uso de inhibidores de aromatasa comparado con tamoxifeno se relaciona con una mejora en la sobrevida libre de enfermedad pero no en sobrevida global.

La supresión/ablación ovárica sola o en combinación, es una alternativa al tratamiento hormonal adyuvante en tumores con receptores hormonales positivos. Esta se puede lograr a través de la ooforectomía quirúrgica (pudiendo ser una opción para pacientes con suceptibilidad genética BRCA), radiación (poco utilizada) y la supresión ovárica

farmacológica con agonistas (LHRH), de los cuales los más empleados son el leuprolide y goserelin.

La óptima duración de la supresión es desconocida y se recomiendan de 2 a 5 años. De ser usada en combinación, deber ser posterior a la quimioterapia y radioterapia. En cuanto a la ablación quirúrgica, produce una caída permanente de la producción ovárica, mientras que la supresión causa disfunción ovárica reversible.

Quimioterapia adyuvante

Para su administración se deben tener en cuenta el estado ganglionar, tamaño tumoral e histología, status Her2 y la expresión de receptores de estrógeno y progesterona. En la actualidad se está empleando el análisis genético tumoral para la determinación de quimioterapia de acuerdo con el riesgo de recurrencia.

El tamaño tumoral en pacientes con ganglios negativos es un factor pronóstico independiente demostrado en un ensayo del European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) en donde tumores mayores a 2 cm mostraron peor sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG). Por lo tanto con tumores menores a 0,5 no hay datos que demuestren beneficio con la quimioterapia. En pacientes con tumores entre 0,6 a 1 cm y receptores hormonales negativos, si bien la utilidad no es clara, podría recomendarse quimioterapia ya que no son candidatas a hormonoterapia, mientras que si el tumor es mayor a 1 cm debe darse quimioterapia siempre que tenga receptores hormonales negativos. En aquellos pacientes con tumores mayores a 0,5 cm, ganglios negativos y receptores positivos, se debe evaluar la presencia de factores

de alto riesgo (mayor a 2 cm, invasión linfovascular, pobre diferenciación, histología o expresión genética)

El estado ganglionar es otro elemento a tener en cuenta y el riesgo de recurrencia se incrementa en aquellas pacientes con ganglios positivos, por lo que varios ensayos recomiendan la administración de quimioterapia por mostrar beneficio en sobrevida.

Otra manera de cuantificar el riesgo de recurrencia es a través del perfil genómico tumoral. Las pruebas más utilizadas son Oncotype Dx (que evalúa 21 genes y Mammaprint (que evalúa 70 genes). Actualmente Oncotype Dx es el más utilizado y ha sido incorporado en la estadificación TNM ya que se considera como un estudio pronóstico y predictivo.

En pacientes candidatas a quimioterapia se puede recomendar administrar esquemas clásicos que contengan antraciclinas y taxanos. Existe un beneficio con la administración de taxanos al régimen estándar de antraciclinas en sobrevida libre de recurrencia de 4,6 % y una reducción del riesgo de mortalidad de 3,2 %. La elección del esquema dependerá también de las características de las pacientes así como de sus comorbilidades.

Terapia adyuvante en Her2neu positivo

La expresión del Her2neu es un factor fundamental, ya que determina el empleo de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor.

Se recomienda la administración de quimioterapia más trastuzumab por un año en aquellos pacientes con tumores mayores a 1 cm y Her2neu positivo. El beneficio del trastuzumab en tumores entre 0,6 a 1 cm no se

demostró claramente, si bien algunos lo emplean. En tumores menores o iguales a 0,5 cm no se recomienda su admiración.

Quimioterapia neoadyuvante

El beneficio de la quimioterapia preoperatoria no sólo es la opción quirúrgica sino también la objetivación de la respuesta tumoral, lo cual permitiría identificar drogas poco eficaces y por lo tanto minimizar toxicidad o cambiar drogas e individualizar el tratamiento. Hasta la fecha no se ha demostrado que la quimioterapia neoadyuvante presente superioridad en términos de SLE y SG frente a la quimioterpia adyuvante. Las desventajas son que puede retrasar la terapia local en pacientes resistentes a la quimioterapia y no precisar una correcta estadificación y tamaño tumoral ya que la quimioterapia puede alterar el tamaño y producir una respuesta patológica completa ganglionar.

Los esquemas para realizar neoadyuvancia son los mismos que aquellos para adyuvancia y en caso de sobreexpresión de her2neu se debe agregar al esquema trastuzumab.

Cáncer de mama localmente avanzado (estadio III)

El estadio III de cáncer de mama engloba tumores voluminosos con escaso compromiso axilar, tumores pequeños y aun ausencia de tumor, con severo compromiso axilar y/o rápida progresión. Todos tienen en común la ausencia de metástasis a distancia y representan el límite de la curabilidad. Los objetivos del tratamiento son obtener la máxima respuesta y mejorar la supervivencia. Se debe considerar la realización de quimioterapia neoadyuvante por 3 o 4 ciclos y evaluar la respuesta a fin de determinar el tratamiento de consolidación local ya sea mastectomía,

tratamiento conservador o radioterapia. Realización de tratamiento adyuvante sistémico y administración de hormonoterapia con tamoxifeno en pre y postmenopáusicas o inhibidores de aromatasa sólo para postmenopáusicas por cinco años, en pacientes con receptores hormonales positivos.

Cáncer de mama metastásico (estadio IV)

En la enfermedad avanzada o metastásica, el tratamiento deseado debe tener mínima toxicidad. El objetivo principal es lograr mayor supervivencia, aliviar los síntomas y mantenter una adecuada calidad de vida a pesar de sus efectos tóxicos.

Si bien en general la supervivencia del cáncer de mama metastásico no es muy prolongada, ha mejorado mucho gracias a la disponibilidad de nuevas y más efectivas drogas que incluyen taxanos, inhibidores de aromatasa y trastuzumab.

La evaluación completa de la enfermedad metastásica incluye la confirmación de lesiones sospechosas, reevaluación de marcadores moleculares como Her2neu y receptores hormonales, ya que hay una probabilidad de discordancia entre la enfermedad primaria y la metastásica, siendo mayor ésta para los receptores hormonales.

Los factores que predicen la tasa de progresión y la sobrevida son el intervalo libre de progresión entre la terapéutica inicial y la recaída, el número y sitio de metástasis, la presencia o ausencia de compromiso visceral y los marcadores biológicos.

Elección del tratamiento

Terapia hormonal

La terapéutica hormonal debe ser ofrecida como terapia inicial en los casos con receptores hormonales positivos, a menos que presente enfermedad visceral activa, en donde se indica como primera línea quimioterapia.

Las opciones terapéuticas se pueden dividir en pre y postmenopáusicas. En premenopáusicas en primera línea pueden utilizarse: tamoxifeno, toremifeno, supresión con agonistas de LHRH, quirúrgica o con radioterapia, tamoxifeno más LHRH, inhibidores de aromatasa más LHRH o acetato de megestrol.

En mujeres postmenopáusicas en primera linea las opciones terapéuticas incluyen tamoxifeno, inhibidores de aromatasa (anastrazol, letrozol, exemestane), antagonistas de los receptores de estrógenos (fulvestran), acetato de megestrol.

Se debe aclarar que el 50 % de las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico no responderá a la terapéutica hormonal. Es así que se define como resistencia primaria a la progresión de enfermedad dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento o secundaria, donde se observa respuesta inicial y progresión luego de 6 meses o más.

En la actualidad hay nuevas terapias dirigidas contra distintos receptores, como el temsirolimus, sirolimus y everolimus que son inhibidores de mTOR, vía que se encuentra hiperactivada en la resistencia a la hormonoterapia.

Quimioterapia

La quimioterapia es también un predictor consistente de respuesta, ya que tumores que progresan bajo la quimioterapia o recaen dentro de 12 meses de completar la misma tendrán peor pronóstico.

Las indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama avanzado o metastásico son: cáncer de mama triple negativo, receptores hormonales positivos resistentes a la hormonoterapia o receptores hormonales positivos con fenotipo agresivo (enfermedad visceral activa y corto intervalo libre de enfermedad) y sobreexpresión de her2neu.

Otras terapias

En pacientes con metástasis óseas, donde el objetivo es realizar una terapéutica contra la actividad osteoclástica a fin de prevenir fracturas, dolor, compresión medular e hipercalcemia, se utilizan drogas como los bifosfonatos, entre ellos el ácido zoledrónico y el pamidronato o un anticuerpo monoclonal contra el ligando RANK (denosumab), el cual es un mediador de la función de los osteoclastos. Ningún estudio ha demostrado tanto con denosumab como con bifosfonatos mayor sobrevida global. El ácido zoledrónico o el pamidronato endovenosos más citrato de calcio y vitamina D, pueden administrarse en las metástasis óseas y se dan en adición a la quimioterapia o la terapia endócrina. El denosumab subcutáneo cada 4 semanas, logro un retraso en eventos óseos, pero no obtuvo diferencias en SLE y SG.

Lecturas recomendadas

ALVAREZ RH, BOOSER DJ, CRISTOFANILLI M, et al. Phase 2 trial of primary systemic therapy with doxorubicin and docetaxel followed by surgery, radiotherapy, and adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5 fluorouracil based on clinical and pathologic response in patients with stage IIB to III breast cancer: long-term results from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center Study ID97-099. *Cancer*. 2010;116(5):1210-1217. <https://doi.org/10.1002/cncr.24901>

BEDOGNETTI D, SERTOLI MR, PRONZATO P, et al. Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(20):1529-1539. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr351>

BERRY DA, CIRRINCIONE C, HENDERSON IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006;295(14):1658-1667. <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1658>

BONADONNA G, BRUSAMOLINO E, VALAGUSSA P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med*. 1976;294(8):405-410. <https://doi.org/10.1056/nejm197602192940801>

BONILLA L, BEN-AHARON I, VIDAL L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(24):1845-1854. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq409>

CARLSON RW, THERIAULT R, SCHURMAN CM, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3917-3921. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.24.9565>

CHEN SL, HOEHNE FM, GIULIANO AE. The prognostic significance of micrometastases in Cancer: A SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3378-3384. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9513-6>

CHIA S, NORRIS B, SPEERS C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5697-5704. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.8659>

CLAUS EB, STOWE M, CARTER D, et al. The risk of contralateral breast cancer among woman diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from

the Connecticut tumor registry. *Breast*. 2003;12(6):451-456. <https://doi.org/10.1016/s0960-9776(03)00152-8>

CORTAZAR P, ZHANG L, UNTCH M, et al. Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer Res*. 2012;72:93s. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-P1-14-20>

CSERNI G, AMENDOEIRA I, AOPSTOLIKAS N, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol*. 2004;57(7):695-701. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.013599>

CURIGLIANO G, VIALE G, BAGNARDI V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5693-5699. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.0962>

DARBY S, MC GALE P, EARLY BREAST CANCER TRIALISTS´ COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), ET AL. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis on individual patient data for 10801 woman in 17 randomized trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-1716. <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61629-2>

DAUVOIS S, WHITE R, PARKER MG. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. *J Cell Sci*. 1993;106(Pt 4):1377-1388. <https://doi.org/10.1242/jcs.106.4.1377>

DAVIDSON NE, O'NEILL AM, VUKOV AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5973-5982. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.551>

DAVIES C, GODWIN J, EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), ET AL. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-784. <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60993-8>

EWERTZ M, GRAY KP, REGAN MM, et al. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3967-3975. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.8666>

FISCHER B, GEBHARDT MC. The evolution of breast cancer surgery: past, present and future. *Semin Oncol*. 1978;5(4):385-394.

Fischer B, Palekar A, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Proyect (Protocol Nr.4). V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases. *Cancer*. 1978;42(4):2032-2038. <https://doi.org/10.1002/1097-0142(197810)42:4%3C2032::aid-cncr2820420453%3E3.0.co;2-o>

Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiantion for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022152>

Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1319-1329. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322>

Goldhirsch A, Piccart M, Procter M, et al. HERA Trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(9):ixe2. <https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)34333-7>

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ & Panel members. 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):1736-1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>

Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5700-5706. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.23.2025>

Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(19):1793-1802. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032312>

Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(17):1262-1271. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji250>

Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a

randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(11):1398-1404. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.44.7805>

Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, O'Connell TX. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg*. 2003;138(1):52-56. <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.1.52>

Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer*. 1988;62(12):2507-2516. <https://doi.org/10.1002/1097-0142(19881215)62:12%3C2507::aid-cncr2820621210%3E3.0.co;2-d>

International Breast Cancer Study Group (IBCSG), Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(24):1833-1846. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg119>

Iwase S, Yamamoto D, Kuroda Y, et al. Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial. *Anticancer Res*. 2011;31(4):1483-1487.

Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4621-4627. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.09.112>

Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol*. 2012;30(7):718-721. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.4010>

Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809-820. <https://doi.org/10.1056/nejmoa053028>

Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D´Arrigo C, Hanby AM. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer*. 2002;95(1):1-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.10638>

Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the

phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):72-80. <https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70525-9>

MAMOUNAS EP, ANDERSON SJ, DIGNAM JJ, ET AL. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3960-3966. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.8369>

NORIAKI W, SHIGERU I. Clinical evidence of breast cancer micrometastasis in the era of sentinel node biopsy. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(1):24-32. <https://doi.org/10.1007/s10147-007-0736-0>

PETO R, DAVIES C, EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), ET AL. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-444. <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61625-5>

PROWELL TM, DAVIDSON NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist*. 2004;9(5):507-517. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-5-507>

SCHOLL SM, FOURQUET A, ASSELAIN B, ET AL. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer*. 1994;30ª(5):645-652. <https://doi.org/10.1016/0959-8049(94)90537-1>

SMITH IE, DOWSETT M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2431-2442. <https://doi.org/10.1056/nejmra023246>

SPARANO JA, WANG M, MARTINO S, ET AL. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1663-1671. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0707056>

VAN DE VELDE CJ, REA D, SEYNAEVE C, ET AL. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9762):321-331. <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62312-4>

VAN DER HAGE JA, VAN DE VELDE CJ, JULIEN JP, ET AL. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-4237. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.22.4224>

VERONESI U, LUINI A, GALIMBERTI V, ET AL. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg*. 1994;18(1):70-75. <https://doi.org/10.1007/bf00348194>

VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V, ET AL. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet*. 1997;349(9069):1864-1867. <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)01004-0>

VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G. A randomized comparison of sentinel of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-553. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012782>

VERONESI U, SALVADORI B, LUINI A, ET AL. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur J Cancer*. 1995;31ª(10=:1574-1579. <https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00271-j>

WOOD WC. Advising woman at high risk of breast cancer. *Oncology*. 2004;18(1):28-32.