



Guía de práctica clínica en oncología de la NCCN (Guía de la NCCN®)

Edición Europea: España

Cáncer de mama

Versión 2.2016

NCCN.org

La Guía para pacientes de la NCCN® está disponible en www.nccn.org/patients

Continuar



National
Comprehensive
Cancer
Network®

Guía de la NCCN, versión 2.2016

Miembros del panel para el cáncer de mama

[Guía de la NCCN: Índice](#)
[Cáncer de mama: Índice](#)
[Discusión](#)

***William J. Gradishar, MD/Presidente ‡ †**
Centro oncológico integral Robert H.
Lurie de la Universidad Northwestern

***Benjamin O. Anderson, MD/Vicepresidente ¶**
Centro de investigación oncológica
Fred Hutchinson/Seattle Cancer Care Alliance

Ron Balassanian, MD ≠
Centro oncológico integral para la familia
de la Universidad de Michigan

Sarah L. Blair, MD ¶
Centro oncológico Moores de la UC San Diego

Harold J. Burstein, MD, PhD †
Centro oncológico del Dana-Farber/Brigham
general de Massachusetts

Amy Cyr, MD ¶
Centro oncológico Siteman del hospital
Barnes-Jewish y facultad de Medicina
de la Universidad de Washington

Anthony D. Elias, MD †
Centro oncológico de la Universidad de Colorado

William B. Farrar, MD ¶
Centro oncológico integral de la Universidad
de Ohio, Hospital oncológico James
e Instituto de investigación Solove

Andres Forero, MD ‡ †
Centro oncológico integral de la Universidad de
Alabama en Birmingham

Sharon Hermes Giordano, MD, MPH †
Centro oncológico MD Anderson
de la Universidad de Texas

Matthew Goetz, MD ‡ †
Centro oncológico de la Clínica Mayo

Lori J. Goldstein, MD †
Centro oncológico Fox Chase

Clifford A. Hudis, MD †
Centro oncológico conmemorativo Sloan
Kettering

Steven J. Isakoff, MD, PhD †
Centro oncológico del hospital
general de Massachusetts

P. Kelly Marcom, MD †
Instituto oncológico Duke

Ingrid A. Mayer, MD †
Centro oncológico Vanderbilt-Ingram

Beryl McCormick, MD §
Centro oncológico conmemorativo Sloan
Kettering

Meena Moran, MD §
Centro oncológico Yale/
Hospital oncológico Smilow

Sameer A. Patel, MD ¶
Centro oncológico Fox Chase

Lori J. Pierce, MD §
Centro oncológico integral
de la Universidad de Michigan

Elizabeth C. Reed, MD † §
Centro oncológico Fred & Pamela Buffett

Kilian E. Salerno, MD §
Instituto oncológico Roswell Park

Lee S. Schwartzberg, MD ‡ †
Hospital de investigación infantil St. Jude/
Centro de ciencias de la salud de la
Universidad de Tennessee

Karen Lisa Smith, MD, MPH †
Centro oncológico integral Sidney
Kimmel de la Johns Hopkins

Mary Lou Smith, JD, MBA ≠
Research Advocacy Network

Hatem Soliman, MD †
Centro oncológico Moffitt

George Somlo, MD ‡ § †
Centro oncológico integral City of Hope

Melinda Telli, MD †
Instituto oncológico de Stanford

John H. Ward, MD ‡ †
Instituto oncológico Huntsman
de la Universidad de Utah

Personal del NCCN
Rashmi Kumar, PhD
Dorothy A. Shead, MS

† Oncología médica	§ Oncología Radioterápica
‡ Hematología/Oncología	ξ Trasplante de médula ósea
¶ Oncología quirúrgica	≠ Defensa del paciente
≠ Anatomía Patológica	*Comité de redacción de la
Ÿ Cirugía reconstructiva	sección de discusión

Continuar

[Información del panel de la Guía de la NCCN](#)



Guía de la NCCN, versión 2.2016

Miembros del panel para el cáncer de mama

Miembros del Comité de la Fundación ECO

Dra. Ana Lluch (Coordinadora)
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
Valencia, España

Dr. Emilio Alba
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga, España

Dr. Joan Albanell
Servicio de Oncología Médica
Hospital del Mar
Barcelona, España

Dr. Antonio Antón
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza, España

Dr. Agustí Barnadas
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona, España

Dr. Manuel Constenla
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario Universitario de
Pontevedra
Pontevedra, España

Dr. Edelmiro Iglesias
Unidad de mama
Hospital Universitario Arnau de Vilanova
Lérida, España

Dra. Meritxell Mollà
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clinic
Barcelona, España

Dra. Marta Ribeiro
Servicio de Cirugía
Hospital Universitario Carlos Haya
Málaga, España

Dr. Federico Rojo
Servicio de Anatomía Patológica
Fundación Jiménez Díaz
Madrid, España

FUNDACION ECO

Dra. Ariadna Tibau
Servicio de Oncología Médica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona, España

Dra. Margarita Feyjoo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Sanitas La Moraleja
Madrid, España

Dr. Fernando Caballero
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Francisco de Vitoria
Madrid, España

Dr. Francisco Campos
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Francisco de Vitoria
Madrid, España

D. Álvaro Rogado
Director Ejecutivo Fundación ECO
Madrid, España

[Continuar](#)

[Información del panel de la Guía de la NCCN](#)



[Miembros del panel para el cáncer de mama de la NCCN](#)

Cáncer no invasivo de mama:

[Carcinoma lobular in situ \(CLIS-1\)](#)

[Pruebas diagnósticas y tratamiento inicial \(CDIS-1\) del Carcinoma ductal in situ \(CDIS\)](#)

[Tratamiento postquirúrgico y vigilancia/seguimiento \(CDIS-2\) del CDIS](#)

[Estado de los márgenes en CDIS \(CDIS-A\)](#)

Cáncer de mama invasivo:

[Estadio clínico, pruebas diagnósticas \(BINV-1\)](#)

[Tratamiento locorregional de la enfermedad en estadio I, IIA o IIB, o T3, N1, M0 \(BINV-2\)](#)

Tratamiento Sistémico Adyuvante

[Enfermedad con receptores de hormonas positivos, HER 2 positivo \(BINV-5\)](#)

[Enfermedad con receptores de hormonas positivos, HER 2 negativo \(BINV-6\)](#)

[Enfermedad con receptores de hormonas negativos, HER 2 positivo \(BINV-7\)](#)

[Enfermedad con receptores de hormonas negativos, HER 2 negativo \(BINV-8\)](#)

[Histologías favorables \(BINV-9\)](#)

[Terapia sistémica preoperatoria para el cáncer de mama operable: Pruebas diagnósticas \(BINV-10\)](#)

[Terapia sistémica preoperatoria: Evaluación mamaria y axilar \(BINV-11\)](#)

[Terapia sistémica preoperatoria: Tratamiento quirúrgico \(BINV-12\)](#)

[Terapia sistémica preoperatoria: Terapia adyuvante \(BINV-13\)](#)

[Terapia sistémica preoperatoria para el cáncer de mama inoperable o localmente avanzado\(No inflamatorio\): Pruebas diagnósticas \(BINV-14\)](#)

[Terapia sistémica preoperatoria para el cáncer de mama inoperable o localmente avanzado \(No inflamatorio\) \(BINV-15\)](#)

[Vigilancia/seguimiento \(BINV-16\)](#)

[Recidiva/enfermedad en estadio IV \(BINV-17\)](#)

[Tratamiento de la recidiva \(BINV-18\)](#)

[Tratamiento de la enfermedad en estadio IV \(BINV-19\)](#)

[ER y/o PR positivo: HER2 negativo o positivo \(BINV-20\)](#)

[ER y PR negativo; o ER y/o PR positivo y endocrino refractario: HER2 negativo \(BINV-21\)](#)

[ER y PR negativo; o ER y/o PR positivo y endocrino refractario: HER2 positivo \(BINV-22\)](#)

[Terapia de seguimiento para el tratamiento endocrino de la recidiva o la enfermedad en estadio IV \(BINV-23\)](#)

[Principios de las pruebas de HER2 \(BINV-A\)](#)

[Principios de las pruebas específicas con RMN de mama \(BINV-B\)](#)

[Fertilidad y planificación familiar \(BINV-C\)](#)

[Estadificación axilar quirúrgica - Estadio I, IIA, IIB y IIIA, T3, N1, M0 \(BINV-D\)](#)

[Estadificación de los ganglios linfáticos axilares \(BINV-E\)](#)

[Estado de los márgenes en el carcinoma infiltrante \(BINV-F\)](#)

[Consideraciones especiales para la terapia conservadora de la mama que requiere radioterapia \(BINV-G\)](#)

[Principios de la reconstrucción mamaria después de la cirugía \(BINV-H\)](#)

[Principios de la radioterapia \(BINV-I\)](#)

[Terapia endocrina adyuvante \(BINV-J\)](#)

[Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\)](#)

[Principios de la terapia sistémica preoperatoria \(BINV-L\)](#)

[Definición de menopausia \(BINV-M\)](#)

[Terapia endocrina para recidiva o enfermedad en estadio IV\(BINV-N\)](#)

[Regímenes de quimioterapia para recidiva o cáncer de mama metastásico \(BINV-O\)](#)

[Principios de monitorización de la enfermedad metastásica \(BINV-P\)](#)

Consideraciones especiales:

[Tumor filoides \(PHYLL-1\)](#)

[Enfermedad de Paget \(PAGET-1\)](#)

[Cáncer de mama durante el embarazo \(PREG-1\)](#)

[Cáncer de mama inflamatorio \(IBC-1\)](#)

[Estadificación \(ST-1\)](#)

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico.

Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

Para buscar en línea los ensayos clínicos de las instituciones miembros de la NCCN, [pinche aquí: nccn.org/clinical_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html).

Categorías de evidencia y consenso de la NCCN:

Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ver [Categorías de evidencia y consenso de la NCCN](#).

La Guía de la NCCN® es una declaración de evidencia y consenso de los autores respecto a sus opiniones sobre las estrategias terapéuticas aceptadas en la actualidad. Cualquier médico que desee aplicar o consultar la Guía de la NCCN deberá emplear un criterio médico independiente en el contexto de las circunstancias clínicas individuales a fin de establecer la atención y el tratamiento de cada paciente. La Red Nacional Integral del Cáncer® (NCCN®) no realiza representaciones ni declaraciones de garantía alguna respecto a su contenido, uso o aplicación, y no se hace responsable de su aplicación o uso en modo alguno. La Guía de la NCCN es propiedad de la Red Nacional Integral del Cáncer®. Todos los derechos reservados. Queda prohibida cualquier reproducción de esta Guía de la NCCN y las ilustraciones que contienen sin el consentimiento expreso por escrito de la NCCN. ©2016.



Guía de la NCCN, versión 2.2016

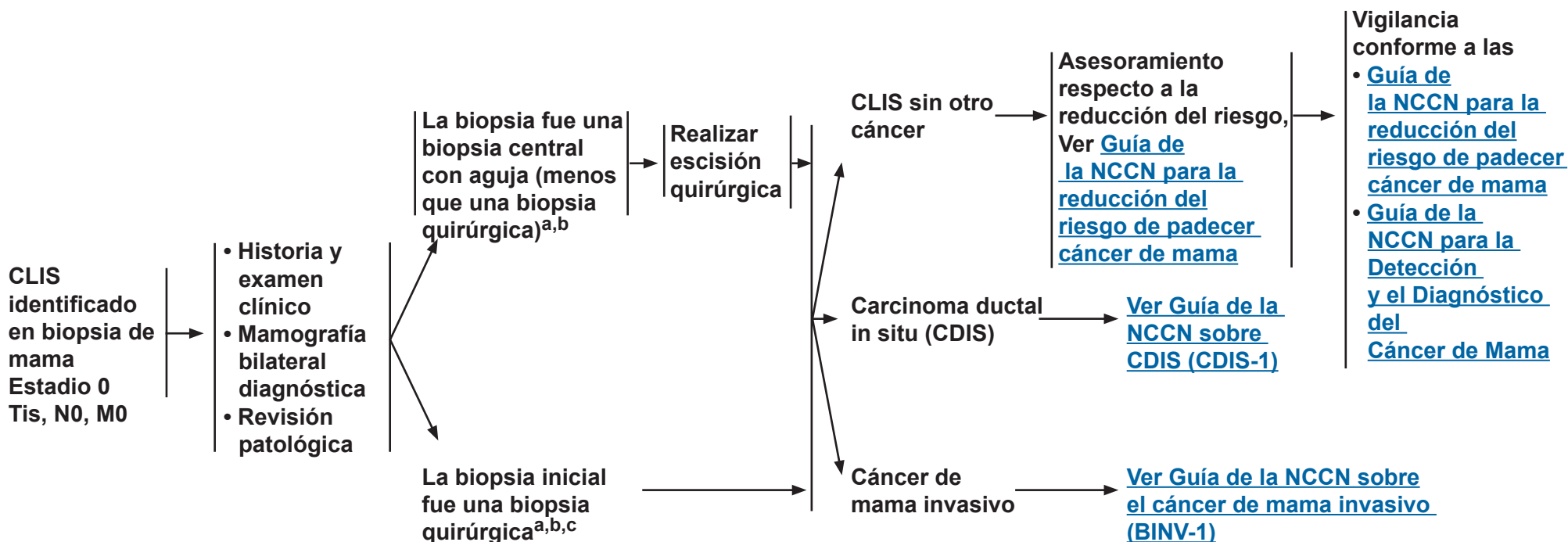
Carcinoma lobular in situ (CLIS)

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

REDUCCIÓN DEL RIESGO

VIGILANCIA



^aEl CLIS aparece en la biopsia inicial (con aguja o quirúrgica) o en la escisión final con o sin cambios proliferativos (hiperplasia ductal atípica o lobular).

^bAlgunas variantes de CLIS (CLIS pleomórfico) pueden tener un comportamiento biológico similar al del CDIS. Los facultativos pueden considerar la escisión completa con márgenes negativos en caso de CLIS pleomórfico, pero no existen datos de resultados relativos a la eficacia de la escisión quirúrgica con márgenes negativos. No existen datos que respalden el uso de radioterapia en este marco.

^cCLIS multifocal/extenso que afecte a >4 unidades lobulares ductales terminales en una biopsia central puede asociarse a un mayor riesgo de cáncer invasivo en la escisión quirúrgica.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

TRATAMIENTO INICIAL

CDIS
Estadio 0
Tis, N0, M0^a

- Historia y examen físico
- Mamografía bilateral diagnóstica
- Revisión patológica^b
- Determinación del estado del receptor de estrógeno (RE) del tumor
- Asesoramiento genético si la paciente tiene un riesgo alto de padecer cáncer de mama hereditario^c
- RMN de mama^{d,e} (opcional)

- Tumorectomía^{f,g} **con o sin biopsia del ganglio centinela^h** ~~without lymph node surgery^h~~ + radioterapia de todo el pecho^{i,j,k,l,m} (categoría 1)
 - o Mastectomía total con ~~or without~~ biopsia del ganglio centinela^{h,k} ± reconstrucciónⁿ
 - o Tumorectomía^{f,g} sin cirugía de los ganglios linfáticos^h sin radioterapia^{i,k,l,m} (categoría 2B)

[Ver Tratamiento Postquirúrgico \(CDIS-2\)](#)

^aVer [Guía de la NCCN para la Detección y el Diagnóstico del Cáncer de Mama](#).

^bEl panel respalda el Protocolo del Instituto de Patólogos Estadounidenses en la realización de informes patológicos de todos los carcinomas invasivos y no invasivos de la mama. <http://www.cap.org>.

^cVer la [Guía de la NCCN para la evaluación de alto riesgo genético/familiar: Mama y ovarios](#).

^dVer [Principios de las pruebas específicas con RMN de mama \(BINV-B\)](#).

^eEl uso de RMN no ha demostrado aumentar la probabilidad de márgenes negativos o de disminuir la conversión a mastectomía. No existen datos que respalden mejores resultados a largo plazo.

^fPuede realizarse una reintervención en un intento de obtener márgenes negativos en pacientes que desean someterse a terapia conservadora de la mama. Las pacientes no aptas para una tumorectomía sin márgenes deberían someterse a una mastectomía total.

^gVer [estado de los márgenes en CDIS \(CDIS-A\)](#).

^hNo se recomienda una disección completa de los ganglios linfáticos axilares si no hay evidencia de cáncer invasivo o metástasis axilar demostrada en mujeres con CDIS aparentemente puro ~~o con CDIS detectado mediante mamografía con microcalcificaciones. However, a small proportion of patients with apparent pure DCIS will be found to have invasive cancer at the time of their definitive surgical procedure. Therefore, the performance of a sentinel lymph node procedure should be strongly considered if the patient with apparent pure DCIS is to be treated with mastectomy or with excision in an anatomic location compromising the performance of a future sentinel lymph node procedure.~~ Debe realizarse una biopsia del ganglio centinela en caso de CDIS si se ha planificado una mastectomía para los tumores ubicados en la cola de la mama, superiores a 4 cm y sin ganglios radiológica o clínicamente sospechosos.

ⁱVer [Principios de la Radioterapia \(BINV-I\)](#).

^jUna resección completa debe documentarse mediante análisis de los márgenes y radiografía del espécimen. También podría realizarse una mamografía postescisión siempre que exista incertidumbre respecto a si la escisión ha sido completa.

^kLas pacientes a las que se descubra enfermedad invasiva en la mastectomía total o en la reescisión deberían tratarse como si tuviesen enfermedad en estadio I o II, incluyendo la estadificación de ganglios linfáticos.

Ver [Consideraciones especiales para la terapia conservadora de la mama que requiere radioterapia \(BINV-G\)](#).

^mLa radioterapia de toda la mama después de una tumorectomía reduce las tasas de recidiva en CDIS aproximadamente en un 50%. Aproximadamente la mitad de las recidivas son invasivas y la otra mitad son CDIS. Algunos factores determinan el riesgo de recidiva local: masas palpables, mayor tamaño, mayor grado, márgenes próximos o afectados y edad <50 años. Si la paciente y el facultativo consideran el riesgo individual "bajo", algunas pacientes pueden ser tratadas únicamente con

resección. Los datos que evalúan los tres tratamientos locales no muestran diferencias en la supervivencia de la paciente.

ⁿVer [Principios de la reconstrucción mamaria después de la cirugía \(BINV-H\)](#).
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

**TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO DE
CDIS****VIGILANCIA/SEGUIMIENTO****Terapia de reducción de riesgos en la mama ipsilateral después de la cirugía conservadora de la mama:**

- Considerar terapia endocrina durante 5 años en:
 - Pacientes tratadas con terapia conservadora de la mama (tumorectomía) y radioterapia^P (categoría 1), especialmente en caso de CDIS RE positivo.
 - No están claros los beneficios de la terapia endocrina en caso de CDIS RE negativo
 - Pacientes tratadas solamente con escisión^P
- Terapia endocrina:
 - Tamoxifeno^O en pacientes premenopáusicas
 - Tamoxifeno^O o inhibidor de la aromatasa en pacientes postmenopáusicas con alguna ventaja de los inhibidores de la aromatasa en pacientes <60 años o con riesgo de tromboembolia

Terapia de reducción de riesgos en la mama contralateral:

- Asesoramiento respecto a la reducción de riesgos
[Ver Guía de la NCCN para la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama](#)

- Historial de intervalos y examen físico cada 6-12 meses durante 5 años, después, anualmente
- Mamografía cada 12 meses (y 6-12 meses después de radioterapia si se conserva la mama [categoría 2B])
- Si recibe tratamiento con terapia endocrina, vigilancia según la [Guía de la NCCN para la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama](#)

^ONo se recomienda la prueba de genotipo CYP2D6 en mujeres que estén considerando tratamiento con tamoxifeno.

^PLos datos disponibles sugieren que la terapia endocrina proporciona una reducción del riesgo en la mama ipsilateral tratada con conservación de la mama y en la mama contralateral en pacientes con mastectomía o conservación de la mama con tumores primarios RE positivos. Dado que no se ha demostrado una ventaja para en supervivencia, la consideración individual de riesgos y beneficios es importante ([Ver también la Guía de la NCCN para la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama](#)).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



ESTADO DE LOS MÁRGENES EN CDIS

Existe una gran controversia con respecto a la definición de margen patológico negativo en los CDIS. La controversia se debe a la heterogeneidad de la enfermedad, las dificultades en la distinción del espectro de las lesiones hiperplásicas, las consideraciones anatómicas de la localización del margen y los datos prospectivos inadecuados sobre factores pronósticos en CDIS.

Los márgenes superiores a 10 mm son ampliamente aceptados como negativos (pero pueden ser excesivos y provocar resultados estéticos menos óptimos).

Los márgenes inferiores a 1 mm se consideran inadecuados.

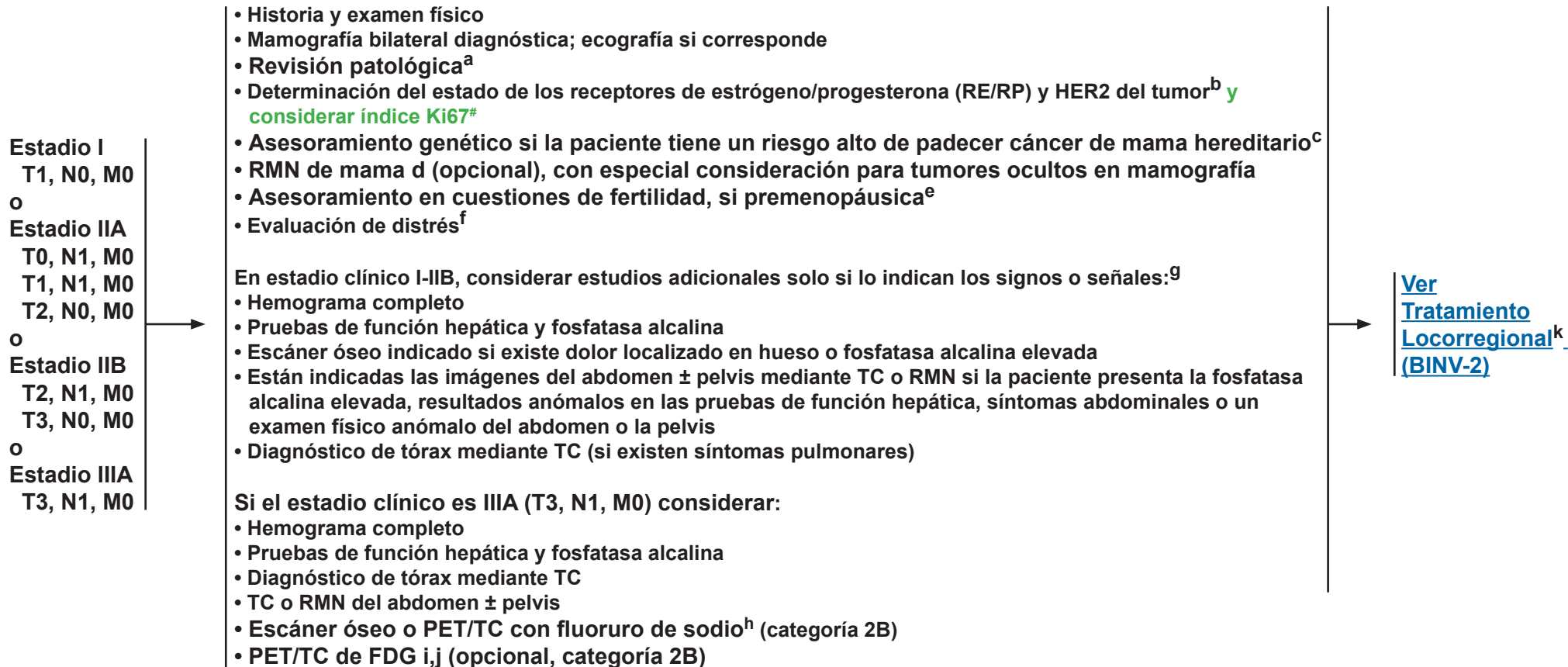
Con márgenes patológicos entre 1 y 10 mm, los márgenes más amplios suelen asociarse a menores tasas de recidiva local. Sin embargo, los márgenes quirúrgicos próximos (<1 mm) al tejido fibroglandular de la mama (pared torácica o piel) no exigen re-escisión quirúrgica, pero pueden ser indicativos de la necesidad de usar una dosis mayor de radiación en la zona de la tumorectomía implicada (categoría 2B).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRESENTACIÓN CLÍNICO

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS



^aEl panel respalda el Protocolo del Instituto de Patólogos Estadounidenses en la realización de informes patológicos de todos los carcinomas invasivos y no invasivos de la mama. <http://www.cap.org>.

^bVer Principios de las pruebas de HER2 (BINV-A).

^cVer la Guía de la NCCN para la evaluación de alto riesgo genético/familiar: Mama y ovarios.

^dVer Principios de las pruebas específicas con RMN de mama (BINV-B).

^eVer Fertilidad y planificación familiar (BINV-C).

^fVer Guía de la NCCN para la gestión del distrés.

^gLa estadificación sistémica rutinaria no está indicada en cáncer de mama temprano si no existen síntomas.

^hSi se realiza PET/TC de FDG, que indica claramente metástasis ósea, tanto en componente PET como TC, y escáner óseo o PET/TC con fluoruro de sodio pueden no ser necesarios.

ⁱPueden realizarse PET/TC de FDG al mismo tiempo que el TC. El uso de la PET o PET/TC no está indicado para la estadificación de los estadios I, II o III operable del cáncer de mama. La PET/TC de FDG es particularmente útil en situaciones en que los estudios de estadificación estándar son ambiguos o dudosos, especialmente en el marco de la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

^jLa PET/TC de FDG también puede ser útil para identificar una enfermedad regional de los ganglios insospechada y/o metástasis a distancia en cáncer de mama localmente avanzado si se emplea además de los estudios de estadificación estándar.

^kVer Guía de la NCCN sobre Oncología en Adultos Mayores para consideraciones de tratamiento especiales.

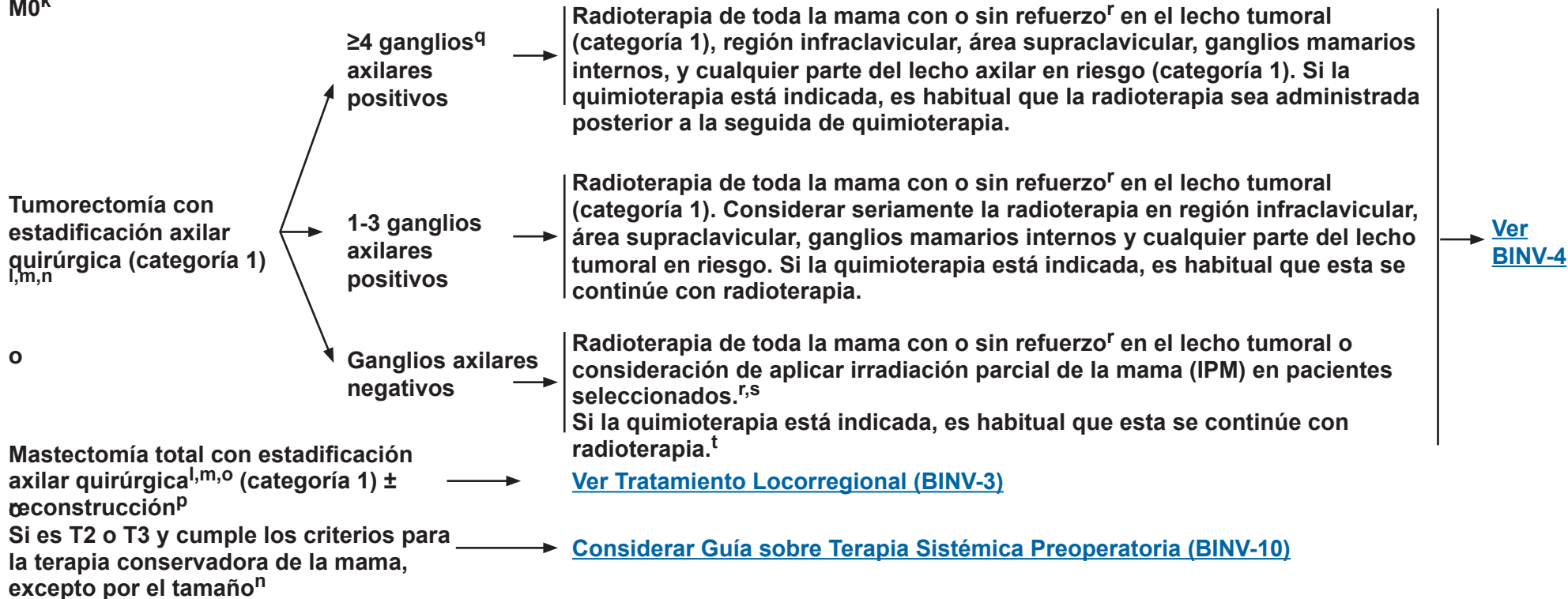
[#]Maggie C. U. Cheang, Stephen K. Chia, David Voduc, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer J Natl Cancer Inst 2009;101: 736 – 750

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DE LA ENFERMEDAD EN ESTADIO CLÍNICO I, IIA, O IIB O T3, N1, M0^k



^kVer [Guía de la NCCN sobre Oncología en Adultos Mayores](#) para consideraciones de tratamiento especiales.

^lVer [Estadificación axilar quirúrgica \(BINV-D\)](#).

^mVer [Estadificación de los ganglios linfáticos axilares \(BINV-E\)](#) y [Estado de los márgenes en el carcinoma infiltrante \(BINV-F\)](#).

ⁿVer [Consideraciones especiales para la terapia conservadora de la mama que requiere radioterapia \(BINV-G\)](#).

^oExcepto lo indicado en la [Guía de la NCCN para la evaluación de alto riesgo genético/familiar: Mama y Ovarios](#) y la [Guía de la NCCN para la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama](#), se desaconseja la práctica de una mastectomía profiláctica de la mama contralateral a un cáncer de mama unilateral conocido. En caso de considerarse, se deben tener en cuenta los pocos beneficios de la mastectomía contralateral profiláctica en mujeres con cáncer de mama unilateral y los riesgos de recidiva del cáncer de mama ipsilateral conocido, las cuestiones psicológicas y sociales de una mastectomía bilateral y los riesgos de una mastectomía contralateral. Se desaconseja firmemente la realización de una mastectomía profiláctica contralateral a la mama tratada con terapia conservadora.

^pVer [Principios de la reconstrucción mamaria después de la cirugía \(BINV-H\)](#).

^qConsiderar diagnóstico por imagen para la estadificación sistémica, incluyendo TC diagnóstico, gammagrafía ósea y, opcionalmente, PET/TC de FDG (categoría 2B) ([Ver BINV-1](#)).
^rVer [Principios de la Radioterapia \(BINV-I\)](#).

^sSe puede administrar IPM antes de la quimioterapia.

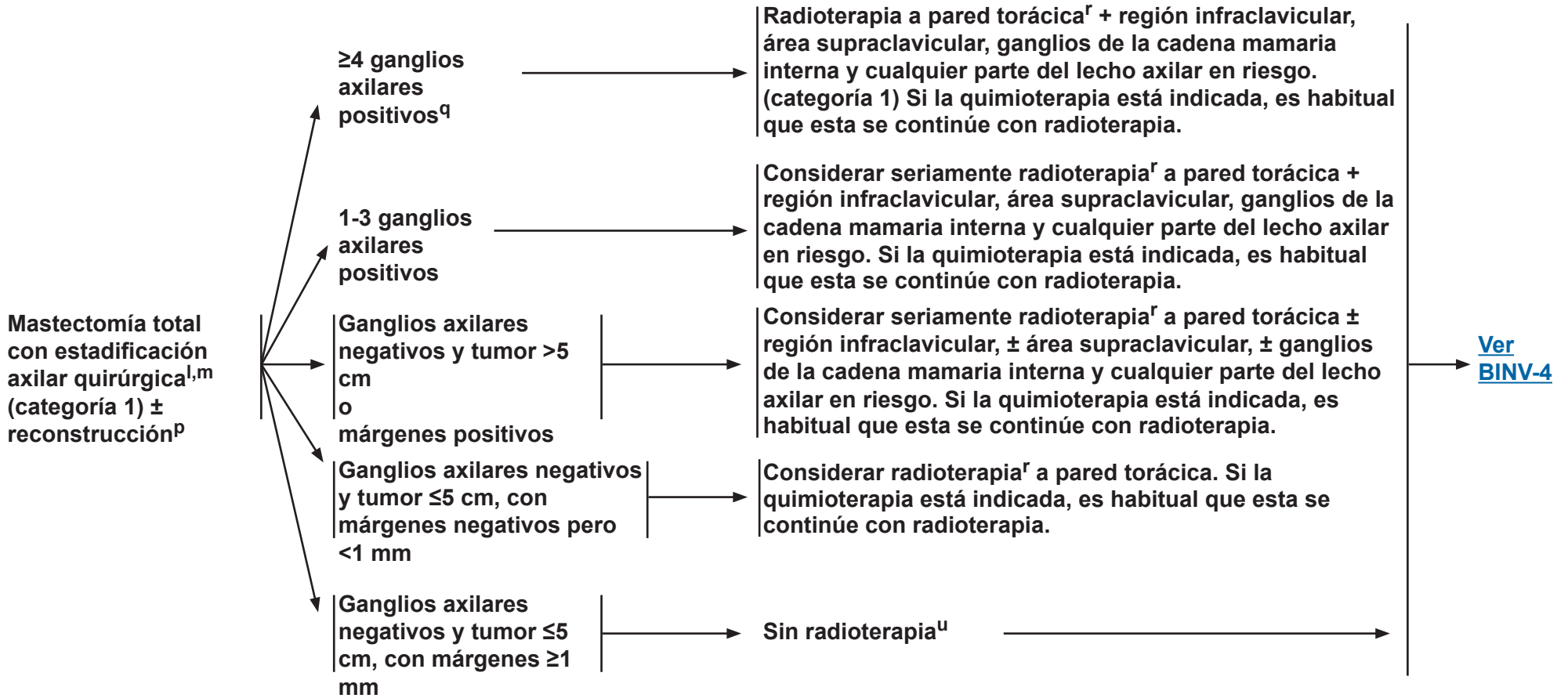
^tLa irradiación de la mama puede omitirse en pacientes de ≥70 años de edad con tumores T1 de receptor de estrógeno positivo y ganglios clínicamente negativos que reciban terapia endocrina adyuvante (categoría 1).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DE LA ENFERMEDAD EN ESTADIO CLÍNICO I, IIA, O IIB O T3, N1, M0^k



^kVer [Guía de la NCCN sobre Oncología en Adultos Mayores](#) para consideraciones de tratamiento especiales.

^lVer [Estadificación axilar quirúrgica \(BINV-D\)](#).

^mVer [Estadificación de los ganglios linfáticos axilares \(BINV-E\)](#) y [Estado de los márgenes en el carcinoma infiltrante \(BINV-F\)](#).

^pVer [Principios de la reconstrucción mamaria después de la cirugía \(BINV-H\)](#).

^qConsiderar diagnóstico por imagen para la estadificación sistémica, incluyendo TC diagnóstico y, opcionalmente, PET/TC de FDG (categoría 2B) ([Ver BINV-1](#)).

^rVer [Principios de la Radioterapia \(BINV-I\)](#).

^uPuede considerarse la radioterapia postmastectomía en pacientes con múltiples factores de alto riesgo de recidiva.

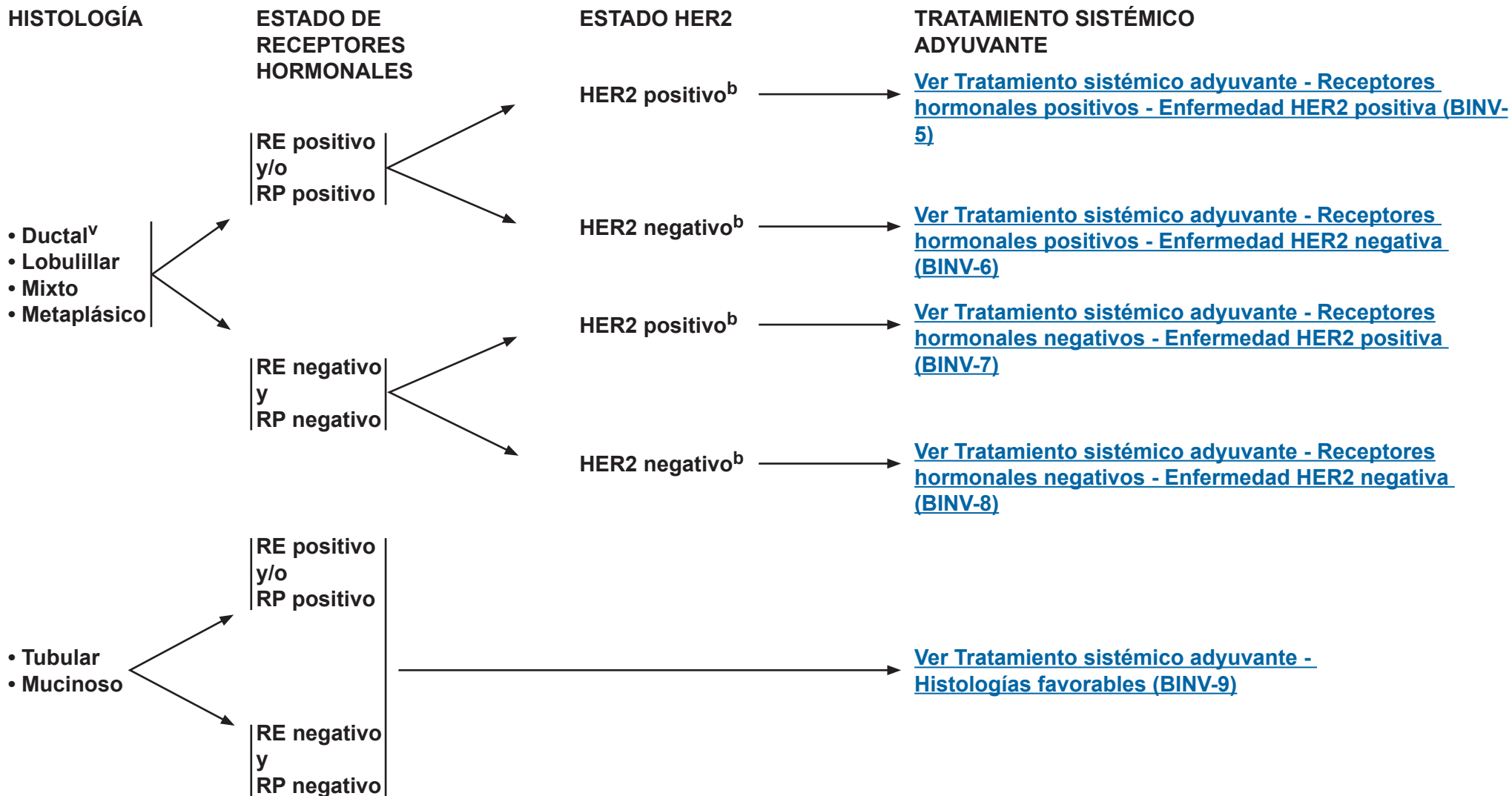
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



Guía de la NCCN, versión 2.2016

Cáncer de mama invasivo



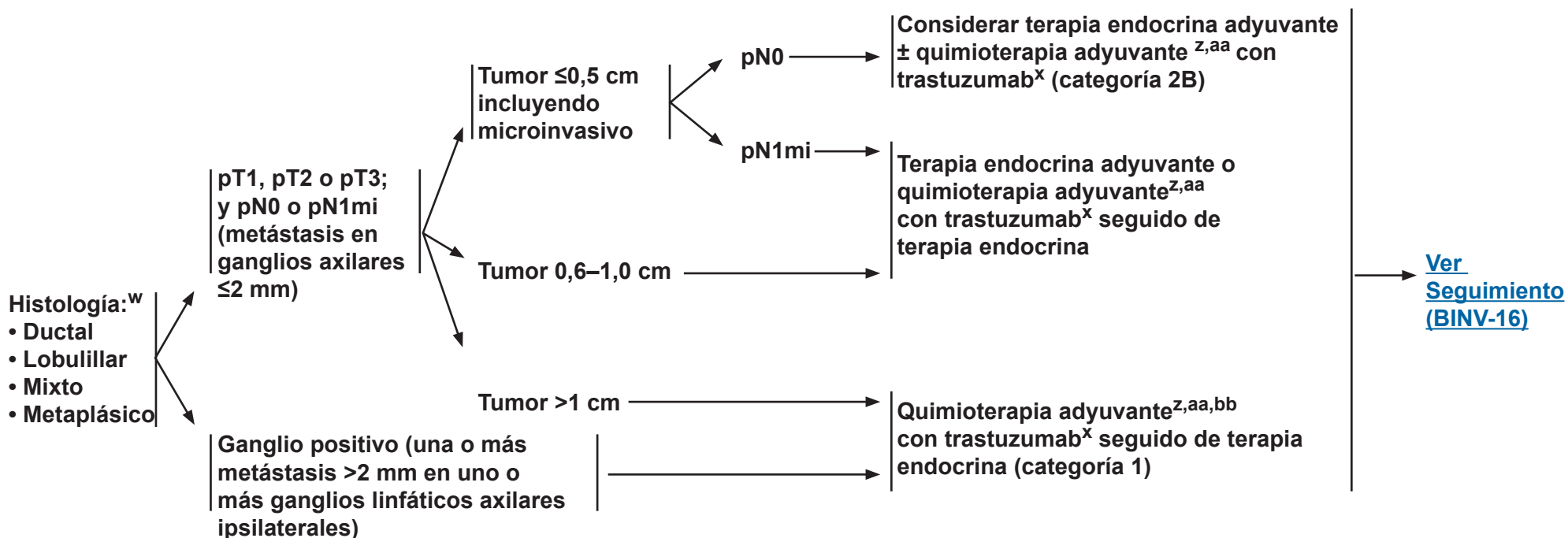
^b[Ver Principios de las pruebas de HER2 \(BINV-A\).](#)

^VEsto incluye a los subtipos medular y micropapilar.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE - RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS - ENFERMEDAD HER2 POSITIVA^b



^bVer Principios de las pruebas de HER2 (BINV-A).

^wTanto el carcinoma ductal y lobular mixto como el metaplásico deberán clasificarse en función de su componente ductal y tratados con base en esta clasificación. El componente mixto o metaplásico no modifica el pronóstico.

^xEl pronóstico de las pacientes con tumores T1a y T1b de ganglios negativos es incierto aun cuando el HER2 esté amplificado o sobreexpresado. Esta es una población de pacientes con cáncer de mama que no fue estudiada en los ensayos aleatorios disponibles. La decisión respecto al uso de trastuzumab en esta cohorte de pacientes debe considerar las toxicidades conocidas del fármaco, como su toxicidad cardíaca, y los beneficios absolutos e inciertos que pueden existir en la terapia con trastuzumab.

^zLa quimioterapia y la terapia endocrina empleadas como terapia adyuvante deberían administrarse secuencialmente, primero la quimioterapia y después la terapia endocrina. Los datos disponibles sugieren que la terapia endocrina concurrente o secuencial a la radioterapia es aceptable. Ver [Terapia endocrina adyuvante \(BINV-J\)](#) y [Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\)](#).

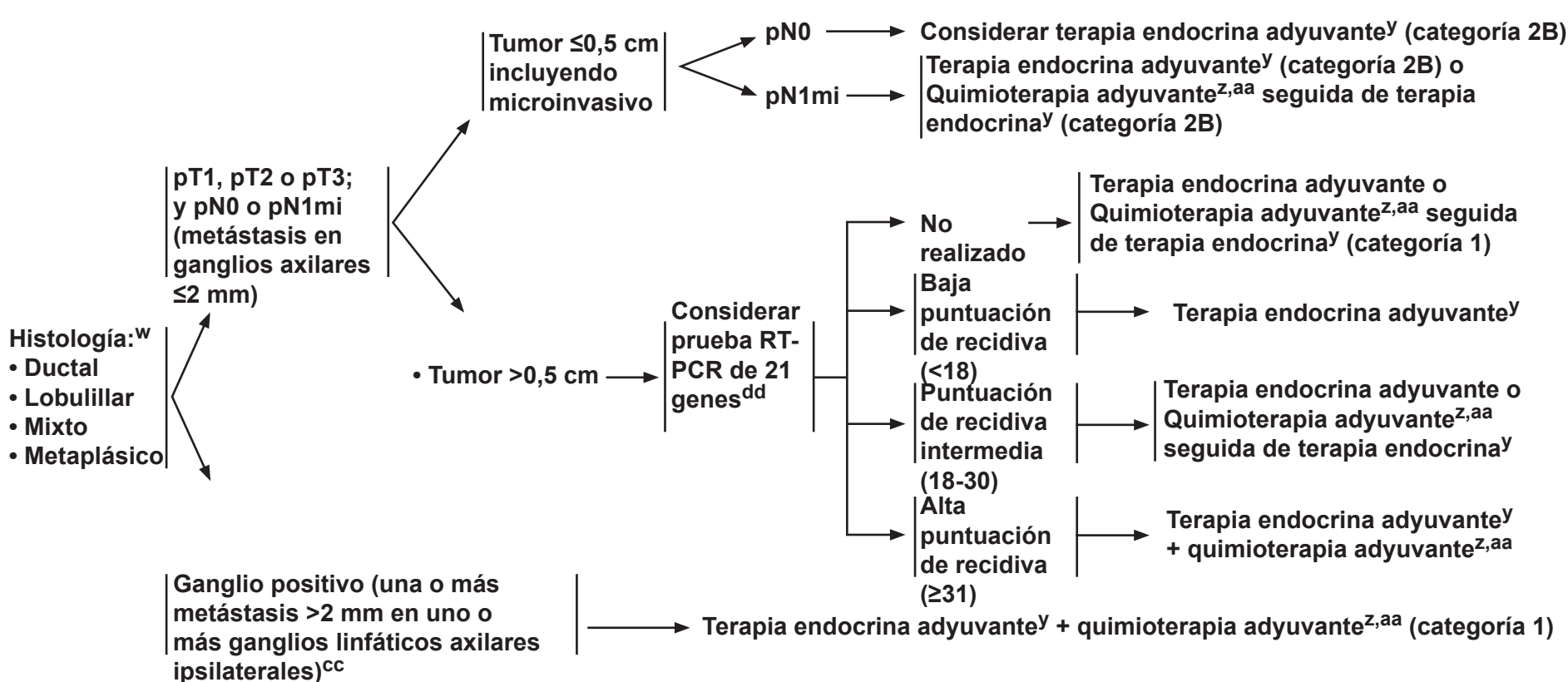
^{aa}Hay datos insuficientes para recomendar quimioterapia en pacientes mayores de 70 años. Ver [Guía de la NCCN sobre Oncología en Adultos Mayores](#).

^{bb}Se puede administrar un régimen con pertuzumab a pacientes con cáncer de mama en fase temprana ≥T2 o ≥N1, HER2 positivo.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE - RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS - ENFERMEDAD HER2 NEGATIVA^b



[Ver Seguimiento \(BINV-16\)](#)

^b[Ver Principios de las pruebas de HER2 \(BINV-A\)](#).

^wTanto el carcinoma ductal y lobulillar mixto como el metaplásico deberán clasificarse en función de su componente ductal y tratados en base a esta clasificación. El componente mixto o metaplásico no modifica el pronóstico.

^yLas pruebas sustentan que la magnitud del beneficio de la ablación quirúrgica o irradiación ovárica en mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos es similar a lo alcanzado solo con CMF. [Ver Terapia endocrina adyuvante \(BINV-J\)](#) y [Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\)](#).

^zLa quimioterapia y la terapia endocrina empleadas como terapia adyuvante deberían administrarse secuencialmente, primero la quimioterapia y después la terapia endocrina. Los datos disponibles sugieren que la terapia endocrina concurrente o secuencial a la radioterapia es aceptable. [Ver Terapia endocrina adyuvante \(BINV-J\)](#) y [Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\)](#).

^{aa}Hay datos insuficientes para recomendar quimioterapia en pacientes mayores de 70 años. [Ver Guía de la NCCN sobre Oncología en Adultos Mayores](#).

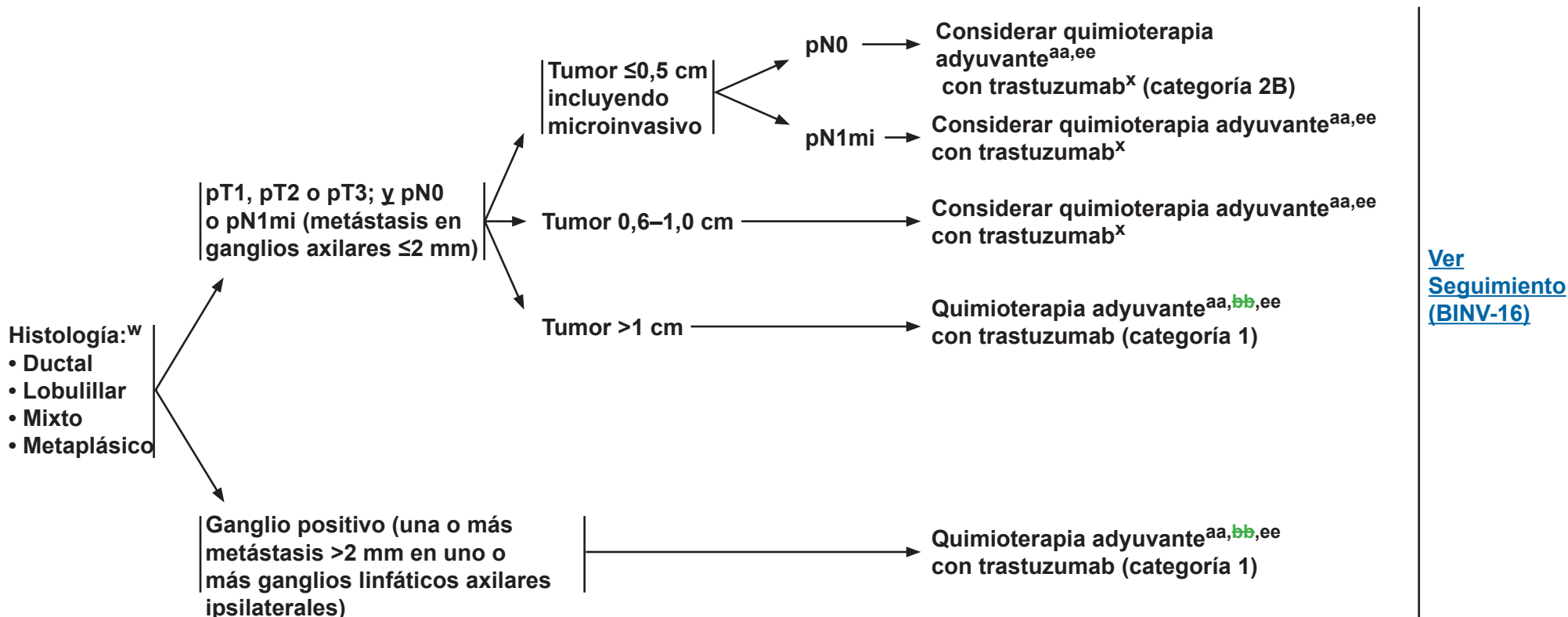
^{cc}La puntuación de recidiva de la prueba RT-PCR de 21 genes puede considerarse en pacientes seleccionados con 1 a 3 ganglios linfáticos axilares ipsilaterales implicados para marcar la adición de la quimioterapia combinada al tratamiento hormonal estándar. Un análisis retrospectivo de un ensayo aleatorizado prospectivo sugiere que la prueba es predictiva en este grupo, de forma similar a su rendimiento en pacientes ganglios negativos.

^{dd}Pueden considerarse otras pruebas pronósticas multigénicas para ayudar a evaluar el riesgo de recidiva, si bien no han sido validadas para predecir la respuesta a la quimioterapia.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE - RECEPTORES HORMONALES NEGATIVOS - ENFERMEDAD HER2 POSITIVA^b



[Ver Seguimiento \(BINV-16\)](#)

^b[Ver Principios de las pruebas de HER2 \(BINV-A\).](#)

^wTanto el carcinoma ductal y lobular mixto como el metaplásico deberán clasificarse en función de su componente ductal y tratados en base a esta clasificación. El componente mixto o metaplásico no modifica el pronóstico.

^xEl pronóstico de las pacientes con tumores T1a y T1b ganglios negativos es incierto aun cuando el HER2 esté amplificado o sobreexpresado. Esta es una población de pacientes con cáncer de mama que no fue estudiada en los ensayos aleatorizados disponibles. La decisión respecto al uso de trastuzumab en esta cohorte de pacientes debe considerar las toxicidades conocidas del fármaco, como su toxicidad cardíaca, y los beneficios absolutos e inciertos que pueden existir con la terapia con trastuzumab.

^{aa}Hay datos insuficientes para recomendar quimioterapia en pacientes mayores de 70 años. [Ver Guía de la NCCN sobre Oncología en Adultos Mayores.](#)

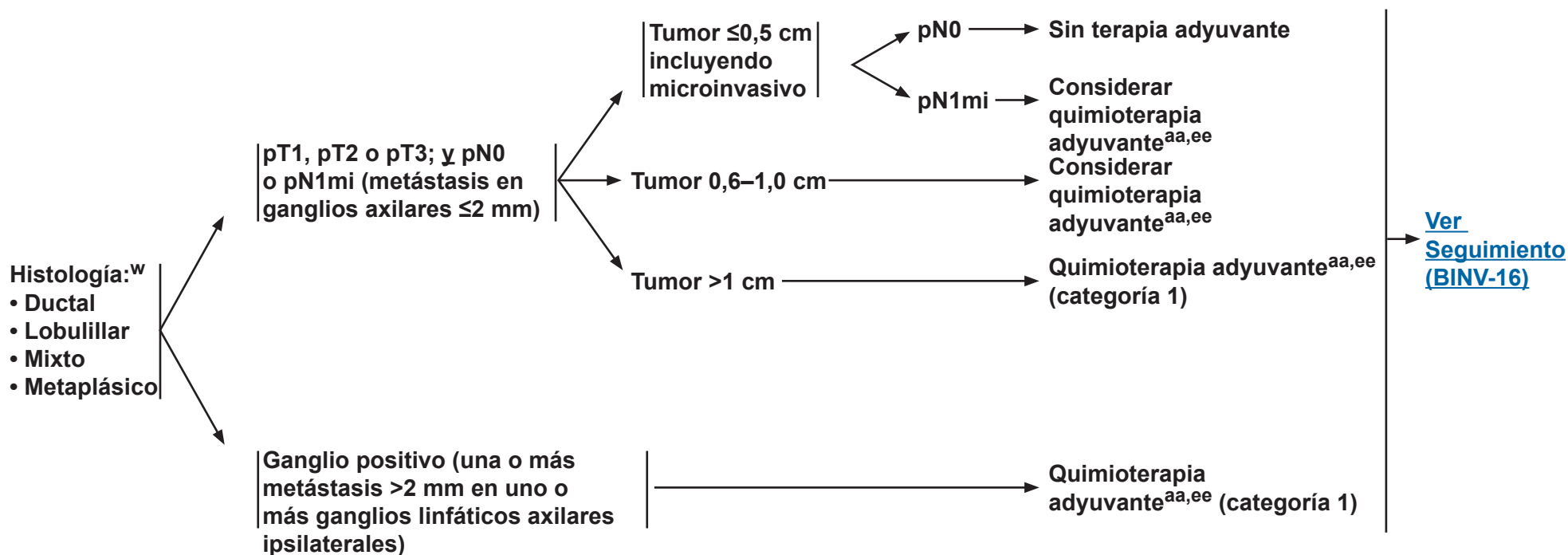
^{bb}~~A pertuzumab-containing regimen can be administered to patients with ≥T2 or ≥N1, HER2-positive, early-stage breast cancer.~~

^{ee}[Ver Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE - RECEPTORES HORMONALES NEGATIVOS - ENFERMEDAD HER2 NEGATIVA^b



^b[Ver Principios de las pruebas de HER2 \(BINV-A\).](#)

^wTanto el carcinoma ductal y lobular mixto como el metaplásico deberán clasificarse en función de su componente ductal y tratados con base en esta clasificación. El componente mixto o metaplásico no modifica el pronóstico.

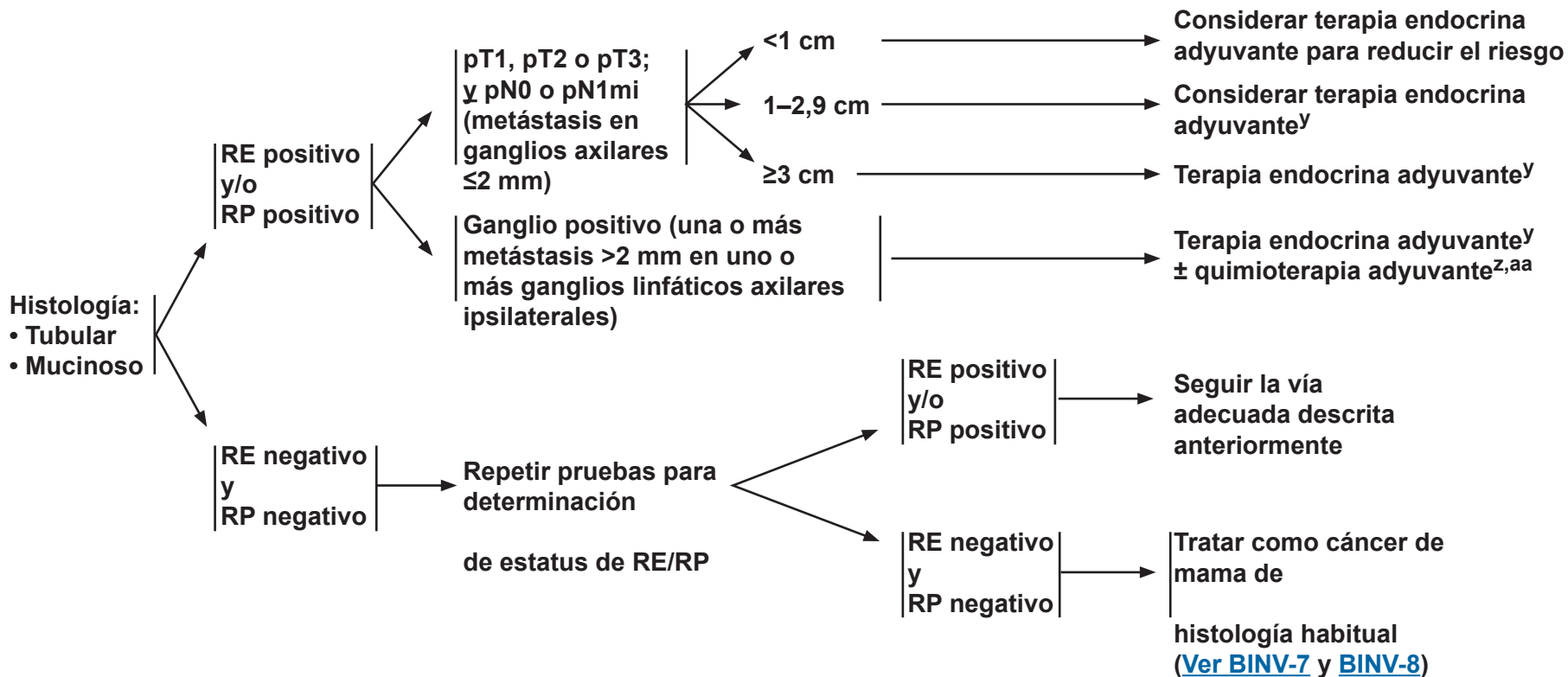
^{aa}Hay datos insuficientes para recomendar quimioterapia en pacientes mayores de 70 años. [Ver Guía de la NCCN sobre Oncología en Adultos Mayores.](#)

^{ee}[Ver Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE - HISTOLOGÍAS FAVORABLES



[Ver Seguimiento \(BINV-16\)](#)

^YLas pruebas sustentan que la magnitud del beneficio de la ablación quirúrgica o irradiación ovárica en mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos es similar a lo alcanzado solo con CMF. [Ver Terapia endocrina adyuvante \(BINV-J\)](#) y [Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\)](#).

^ZLa quimioterapia y la terapia endocrina empleadas como terapia adyuvante deberían administrarse secuencialmente, primero la quimioterapia y después la terapia endocrina. Los datos disponibles sugieren que la terapia endocrina concurrente o secuencial a la radioterapia es aceptable. [Ver Terapia endocrina adyuvante \(BINV-J\)](#) y [Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\)](#).

^{aa}Hay datos insuficientes para recomendar quimioterapia en pacientes mayores de 70 años. [Ver Guía de la NCCN sobre Oncología en Adultos Mayores](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA PARA EL CÁNCER DE MAMA OPERABLE: PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

ESTADIO CLÍNICO PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Estadio IIA
T2, N0, M0

Estadio IIB
T2, N1, M0
T3, N0, M0

Estadio IIIA
T3, N1, M0

y

Cumple criterios para cirugía conservadora excepto por el tamaño

tumoral^{ff}

- Historia y examen físico
 - Mamografía bilateral diagnóstica; ecografía si corresponde
 - Revisión patológica^a
 - Determinación del estado RE/RP y HER2 del tumor^b
 - Asesoramiento genético si la paciente tiene un riesgo alto de padecer cáncer de mama hereditario^c
- RMN de mama^d (opcional), con especial consideración para tumores ocultos en mamografía
- Consulta de fertilidad si paciente premenopáusic^e
 - Evaluación de distrés^f
- Estudios adicionales a considerar:^g
- Hemograma completo
 - Pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina
 - Diagnóstico de tórax mediante TC
 - TC o RMN del abdomen ± pelvis
 - Gammagrafía ósea o PET/TC con fluoruro de sodio^h (categoría 2B)
 - PET/TC de FDG^{i,j} (opcional, categoría 2B)

[Ver Terapia sistémica preoperatoria: Evaluación mamaria y axilar \(BINV-11\)](#)

^aEl panel respalda el Protocolo del Instituto de Patólogos Estadounidenses en la realización de informes patológicos de todos los carcinomas invasivos y no invasivos de la mama. <http://www.cap.org>.

^bVer Principios de las pruebas de HER2 (BINV-A).

^cVer la Guía de la NCCN para la evaluación de alto riesgo genético/familiar: Mama y ovarios.

^dVer Principios de las pruebas específicas con RMN de mama (BINV-B).

^eVer Fertilidad y planificación familiar (BINV-C).

^fVer Guía de la NCCN para la gestión del distrés.

^gLa estadificación sistémica rutinaria no está indicada en cáncer de mama temprano si no existen síntomas.

^hSi se realiza PET/TC de FDG, que indica claramente metástasis ósea, tanto en componente PET como TC, y escáner óseo o PET/TC con fluoruro de sodio pueden no ser necesarios.

ⁱPueden realizarse PET/TC de FDG al mismo tiempo que el TC. El uso de PET o PET/TC no está indicado para la estadificación de los estadios I, II o III operable del cáncer de mama. La PET/TC de FDG es particularmente útil en situaciones en que los estudios de estadificación estándar son ambiguos o dudosos, especialmente en el marco de la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

^jLa PET/TC de FDG también puede ser útil para identificar una enfermedad regional de los ganglios insospechada y/o metástasis a distancia en cáncer de mama localmente avanzado si se emplea además de los estudios de estadificación estándar.

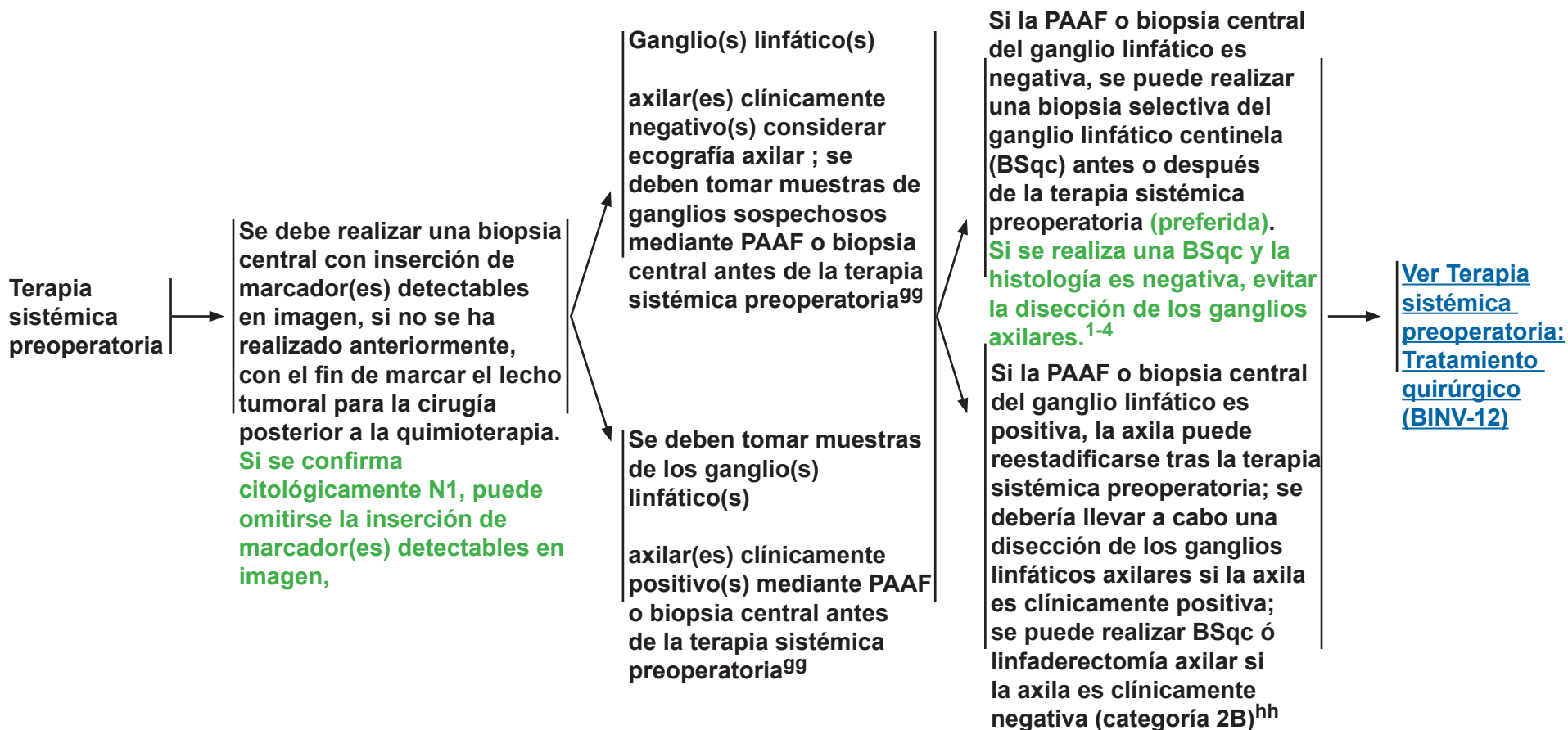
^{ff}En casos en que no sea posible la cirugía conservadora de la mama pero la paciente necesite quimioterapia, el tratamiento sistémico preoperatorio continúa siendo una opción aceptable.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA: EVALUACIÓN MAMARIA Y AXILAR



¹Kelly AM, et al. Breast cancer sentinel node-identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta-analysis. Acta Radiol 2009; 16: 551-63.

²Bougney JC, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. ACOSG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA 2013; 310: 1455-61.

³Diego EJ, et al. Axillary staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot study combining sentinel lymph node biopsy with radioactive seed location of pre-treatment positive lymph nodes. Surg Oncol 2016 23: 1549-53.

⁴Bougney JC, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4,N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy. Results from Z1701 (Alliance). Ann Sur 2016; 263: 802-7.

⁹⁹Se debería considerar marcar con un tatuaje o grapa los ganglios axilares muestreados para permitir comprobar que el ganglio de biopsia positiva ha sido extirpado en el momento de la cirugía definitiva.

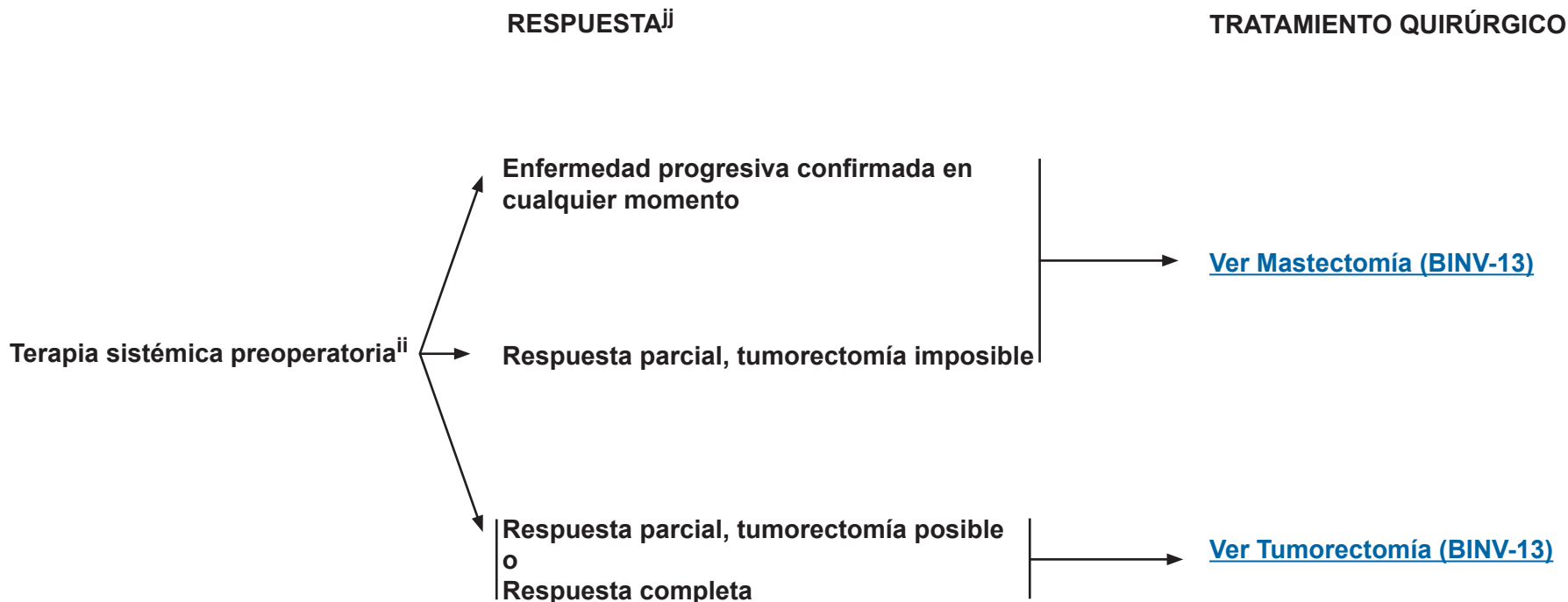
^{hh}Entre las pacientes con ganglios positivos antes de la terapia sistémica preoperatoria, la BSqc tiene una tasa de falsos negativos >10% al realizarse después de la terapia sistémica preoperatoria. Esta tasa puede mejorarse mediante el marcado de los ganglios linfáticos biopsiados para documentar su extirpación, mediante el uso de marcadores duales y extirpando más de 2 ganglios centinelas.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA: TRATAMIENTO QUIRÚRGICO



ⁱⁱ[Ver Principios de la terapia sistémica preoperatoria \(BINV-L\).](#)

ⁱⁱResulta complicado evaluar adecuadamente la respuesta del tumor lo cual o del ganglio linfático regional a la terapia sistémica preoperatoria, debiendo incluir esta evaluación un examen físico y la realización de estudios por imagen (mamografía y/o RMN de mama) que eran anómalos en el momento de la estadificación inicial del tumor. Un equipo multidisciplinar debería seleccionar el tipo de pruebas de imagen a realizar antes de la cirugía.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA: TRATAMIENTO ADYUVANTE

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Mastectomía y estadificación quirúrgica axilar^{l,kk} ± reconstrucción.^p Si se realiza BSqc antes **o después de la quimioterapia** y los hallazgos son negativos, omitir estadificación de los ganglios linfáticos axilares. [Ver BINV-11](#)

Tumorectomía y estadificación quirúrgica axilar.^{l,kk} Si se realiza BSqc antes de la quimioterapia y los hallazgos son negativos, omitir estadificación de los ganglios linfáticos axilares. [Ver BINV-11](#)

TRATAMIENTO ADYUVANTE

- Realización completa del régimen de quimioterapia planeado, si no se ha completado preoperatoriamente, más tratamiento hormonal si ER y/o PR son positivos (quimioterapia secuencial seguida de terapia endocrina).
- Radioterapia adyuvante^r postmastectomía basada en las características del tumor al diagnóstico, según [BINV-3](#) y
Terapia endocrina si ER y/o PR son positivos^z (categoría 1)
- Completar hasta un año de tratamiento con trastuzumab si HER2 es positivo (categoría 1). Se puede administrar simultáneamente con la radioterapia^r y con la terapia endocrina, si están indicadas.

- Realización completa del régimen de quimioterapia planeado, si no se ha completado preoperatoriamente, más tratamiento hormonal si ER y/o PR son positivos (quimioterapia secuencial seguida de terapia endocrina).
- Radioterapia adyuvante^r postumorectomía basada en las características del tumor al diagnóstico, según [BINV-2](#) y
Terapia endocrina si ER y/o PR son positivos^z (categoría 1)
- Completar hasta un año de tratamiento con trastuzumab si HER2 es positivo (categoría 1). Se puede administrar simultáneamente con la radioterapia^r y con la terapia endocrina, si están indicadas.

[Ver Vigilancia/ Seguimiento \(BINV-16\)](#)

^lVer Estadificación axilar quirúrgica (BINV-D).

^pVer Principios de la reconstrucción mamaria después de la cirugía (BINV-H).

^rVer Principios de la Radioterapia (BINV-I).

^zLa quimioterapia y la terapia endocrina empleadas como terapia adyuvante deberían administrarse secuencialmente, primero la quimioterapia y después la terapia endocrina. Los datos disponibles sugieren que la terapia endocrina concurrente o secuencial a la radioterapia es aceptable.

[Ver Terapia endocrina adyuvante \(BINV-J\)](#) y [Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\)](#).

^{kk}La axila puede reestudificarse tras la terapia sistémica preoperatoria; se debería llevar a cabo una DGLA si la axila es clínicamente positiva; se puede realizar BGLC o DGLA si la axila es clínicamente negativa (categoría 2B) Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609-18. Epub 2013/05/21. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310(14):1455-61. Epub 2013/10/09.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA PARA EL CÁNCER DE MAMA INOPERABLE O LOCALMENTE AVANZADO (NO INFLAMATORIO): PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

ESTADIO CLÍNICO	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Estadio IIIA T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0 Pacientes en estadio IIIA con patología T3, N1, M0, ver BINV-1	<ul style="list-style-type: none"> • Historia y examen físico • Mamografía bilateral diagnóstica; ecografía si corresponde • Revisión patológica^a • Determinación del estado RE/RP y HER2 del tumor^b • Asesoramiento genético si la paciente tiene un riesgo alto de padecer cáncer de mama hereditario^c • RMN de mama^d (opcional), con especial consideración para tumores ocultos en mamografía • Consulta de fertilidad si paciente premenopáusica^e • Evaluación de distrés^f
Estadio IIIB T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0	Estudios adicionales a considerar: <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo • Pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina • Diagnóstico de tórax mediante TC • TC o RMN del abdomen ± pelvis
Estadio IIIC Cualquier T, N3, M0	<ul style="list-style-type: none"> • Gammagrafía ósea o PET/TC con fluoruro de sodio^h (categoría 2B) • PET/TC de FDG^{i,j} (opcional, categoría 2B)

[Ver Terapia sistémica preoperatoria para el cáncer de mama inoperable o localmente avanzado \(No inflamatorio\) \(BINV-15\)](#)

^aEl panel respalda el Protocolo del Instituto de Patólogos Estadounidenses en la realización de informes patológicos de todos los carcinomas invasivos y no invasivos de la mama. <http://www.cap.org>.

^b[Ver Principios de las pruebas de HER2 \(BINV-A\)](#).

^c[Ver la Guía de la NCCN para la evaluación de alto riesgo genético/familiar: Mama y ovarios](#).

^d[Ver Principios de las pruebas específicas con RMN de mama \(BINV-B\)](#).

^e[Ver Fertilidad y planificación familiar \(BINV-C\)](#).

^f[Ver Guía de la NCCN para la gestión del distrés](#).

^hSi se realiza PET/TC de FDG, que indica claramente metástasis ósea, tanto en componente PET como TC, y escáner óseo o PET/TC con fluoruro de sodio pueden no ser necesarios.

ⁱPueden realizarse PET/TC de FDG al mismo tiempo que el TC. El uso de PET o PET/TC no está indicado para la estadificación de los estadios I, II o III operable del cáncer de mama. La PET/TC de FDG es particularmente útil en situaciones en que los estudios de estadificación estándar son ambiguos o dudosos, especialmente en el marco de la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

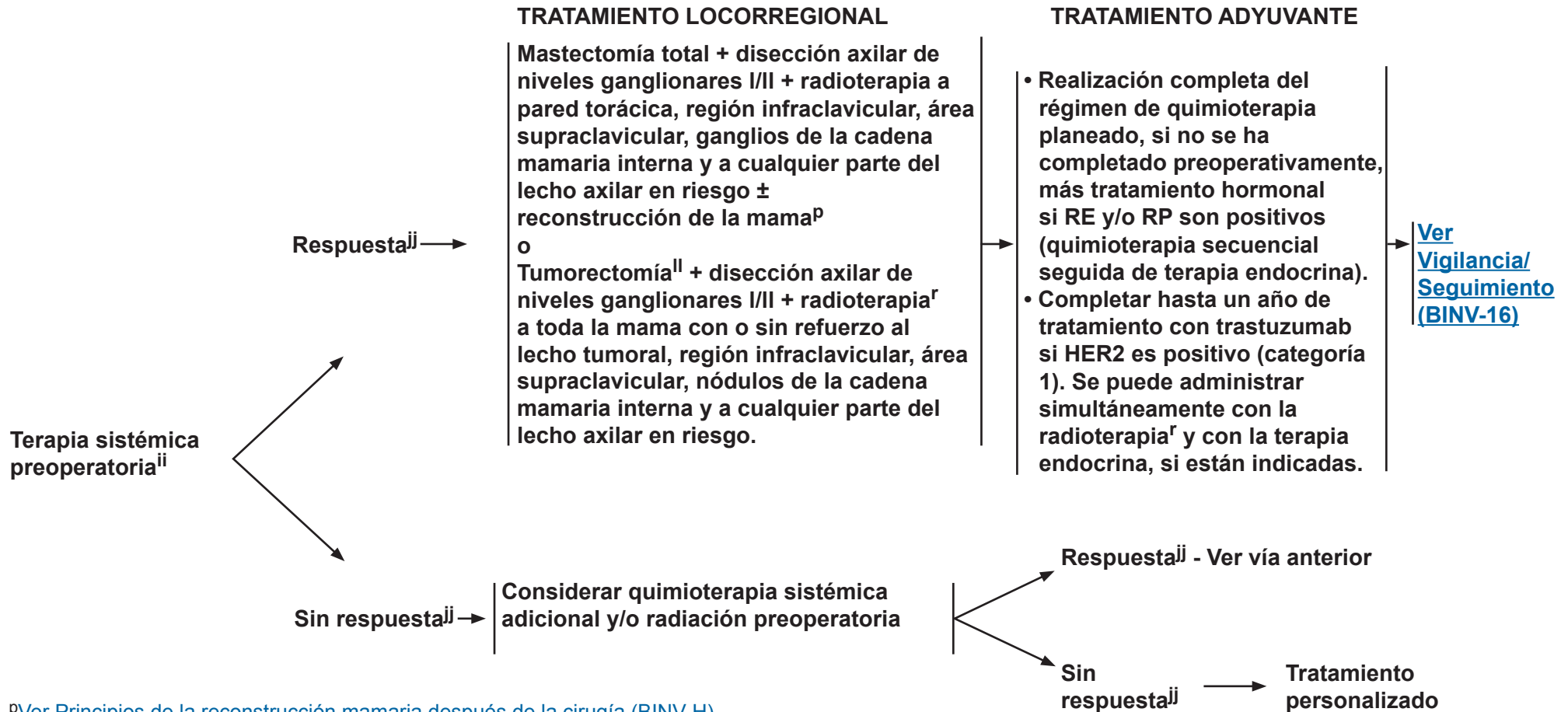
^jLa PET/TC de FDG también puede ser útil para identificar una enfermedad ganglionar no sospechada y/o metástasis a distancia en cáncer de mama localmente avanzado si se emplea además de los estudios de estadificación estándar.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA PARA EL CÁNCER DE MAMA INOPERABLE O LOCALMENTE AVANZADO (NO INFLAMATORIO):



^PVer Principios de la reconstrucción mamaria después de la cirugía (BINV-H).

^rVer Principios de la Radioterapia (BINV-I).

ⁱⁱVer Principios de la terapia sistémica preoperatoria (BINV-L).

^{jj}Resulta complicado evaluar adecuadamente la respuesta del tumor local o de la enfermedad ganglionar regional a la terapia sistémica preoperatoria, debiendo incluir esta evaluación un examen físico y la realización de estudios por imagen (mamografía y/o RMN de mama) que eran anómalos en el momento de la estadificación inicial del tumor. Un equipo multidisciplinario debería seleccionar el tipo de pruebas por imagen a realizar antes de la cirugía.

^{II}En pacientes con piel y/o pared torácica comprometidos (T4 no inflamatorio) antes de la terapia sistémica preoperatoria se puede llevar a cabo el tratamiento conservador de la mama con pacientes seleccionadas cuidadosamente en base a una evaluación multidisciplinaria del riesgo local de recidiva. Además de las contraindicaciones estándar en relación con la conservación de la mama (ver BINV-G), los criterios de exclusión para la conservación de la mama incluyen: patología inflamatoria (T4d) antes de la terapia sistémica preoperatoria y resolución incompleta de la afectación en piel después de la terapia sistémica preoperatoria.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



VIGILANCIA/SEGUIMIENTO

- Historia y examen físico 1-4 veces al año durante 5 años, según lo indicado clínicamente, posteriormente cada año.
- Pruebas de detección periódicas para cambios en el historial familiar y derivación a asesoramiento genético, según indicación.
- Educar, controlar y derivar para el tratamiento del linfedema.
- Mamografía cada 12 meses^{mm}
- No están indicadas las pruebas por imagen rutinarias de la mama reconstruida
- En ausencia de signos clínicos y síntomas que sugieran una recidiva de la enfermedad, no están indicados los estudios en laboratorio o por imagen para la detección de metástasis.
- Mujeres en bajo tratamiento con tamoxifeno: evaluación ginecológica anual cada 12 meses, si útero sigue presente
- En mujeres bajo tratamiento con inhibidor de la aromatasa o que experimenten fallo ovárico secundario al tratamiento debe llevarse un control de su salud ósea mediante densitometría de referencia y densitometrías periódicas a partir de entoncesⁿⁿ
- Evaluar y fomentar la adherencia a la terapia endocrina adyuvante
- Las pruebas sugieren que un estilo de vida activo, una dieta saludable, una ingesta limitada de alcohol y lograr y mantener un peso corporal ideal (IMC 20-25) pueden conducir a resultados óptimos en cáncer de mama
- [Ver Guía de la NCCN para el seguimiento en supervivientes](#)

[Ver Enfermedad
recurrente
\(BINV-17\)](#)

^{mm}Los estudios indican que las mamografías anuales son la frecuencia adecuada para vigilar a pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora de la mama y radioterapia sin que exista una ventaja clara con la realización de mamografías en intervalos menores. Las pacientes deberían esperar de 6 a 12 meses tras finalizar la radioterapia para comenzar la vigilancia anual mediante mamografía. Cualquier hallazgo sospechoso tras un examen físico o prueba por imagen de seguimiento puede garantizar un menor intervalo entre mamografías.

ⁿⁿSe desaconseja el uso de estrógenos, progesterona o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos para tratar la osteoporosis o la osteopenia en mujeres con cáncer de mama. El uso de un bifosfonato o denosumab resulta aceptable para mantener o mejorar la densidad mineral ósea. No se ha establecido la duración óptima de ambas terapias. Se desconocen los resultados duraciones de más de 3 años. Los factores a tener en cuenta para determinar la duración de la terapia para la osteoporosis incluyen la densidad mineral ósea, la respuesta al tratamiento y los factores de riesgo por la pérdida ósea continuada o las fracturas. Las mujeres tratadas con un bifosfonato o denosumab deberían someterse a un examen dental e intervención odontológica preventiva antes de iniciar la terapia, así como recibir suplementos de calcio y vitamina D.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



RECIDIVA/ENFERMEDAD EN ESTADIO IV

ESTADIO CLÍNICO

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Recidiva/
Enfermedad en
estadio IV



- Historia y examen físico
- Hemograma completo
- Pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina
- Diagnóstico de tórax mediante TC
- TC o RMN de abdomen ± pelvis
- RMN cerebral en caso de síntomas sospechosos en SNC
- Gammagrafía ósea o PET/TC con fluoruro de sodio^h (categoría 2B)
- PET/TC de FDG^{j,oo} (opcional, categoría 2B)
- Radiografía de huesos sintomáticos y de huesos largos y huesos que soportan peso que presenten anomalías en la gammagrafía ósea
- Se debe biopsiar la primera recidiva de la enfermedad
- Determinación del estado RE/RP y HER2 del tumor en el punto de metástasis^{b,pp,qq}
- Asesoramiento genético si la paciente tiene un riesgo alto de padecer cáncer de mama hereditario^c



[Ver Tratamiento de la recidiva \(BINV-18\)](#)

[Ver Tratamiento de la enfermedad en estadio IV \(BINV-19\)](#)

^b[Ver Principios de las pruebas de HER2 \(BINV-A\).](#)

^c[Ver la Guía de la NCCN para la evaluación de alto riesgo genético/familiar: Mama y ovarios.](#)

^hSi se realiza PET/TC de FDG, que indica claramente metástasis ósea, tanto en componente PET como TC, y escáner óseo o PET/TC con fluoruro de sodio pueden no ser necesarios.

^jLa PET/TC de FDG también puede ser útil para identificar una enfermedad regional de los ganglios insospechada y/o metástasis a distancia en cáncer de mama localmente avanzado si se emplea además de los estudios de estadificación estándar.

^{oo}Pueden realizarse PET/TC de FDG al mismo tiempo que el TC. La PET/TC de FDG es particularmente útil en situaciones en que los estudios de estadificación estándar son ambiguos o dudosos, especialmente en el marco de la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

^{pp}Se producen falsos negativos en la determinación de RE y/o RP y puede haber discordancias en la determinación de RE y/o RP entre el (los) tumor(es) primario y metastásico. Por lo tanto, puede considerarse la terapia endocrina en pacientes con tumores no viscerales o asintomáticos, en especial en pacientes con características clínicas que predigan un tumor de receptores hormonales positivos (por ejemplo, intervalo largo libre de enfermedad, puntos limitados de recidiva, enfermedad indolente, edad más avanzada).

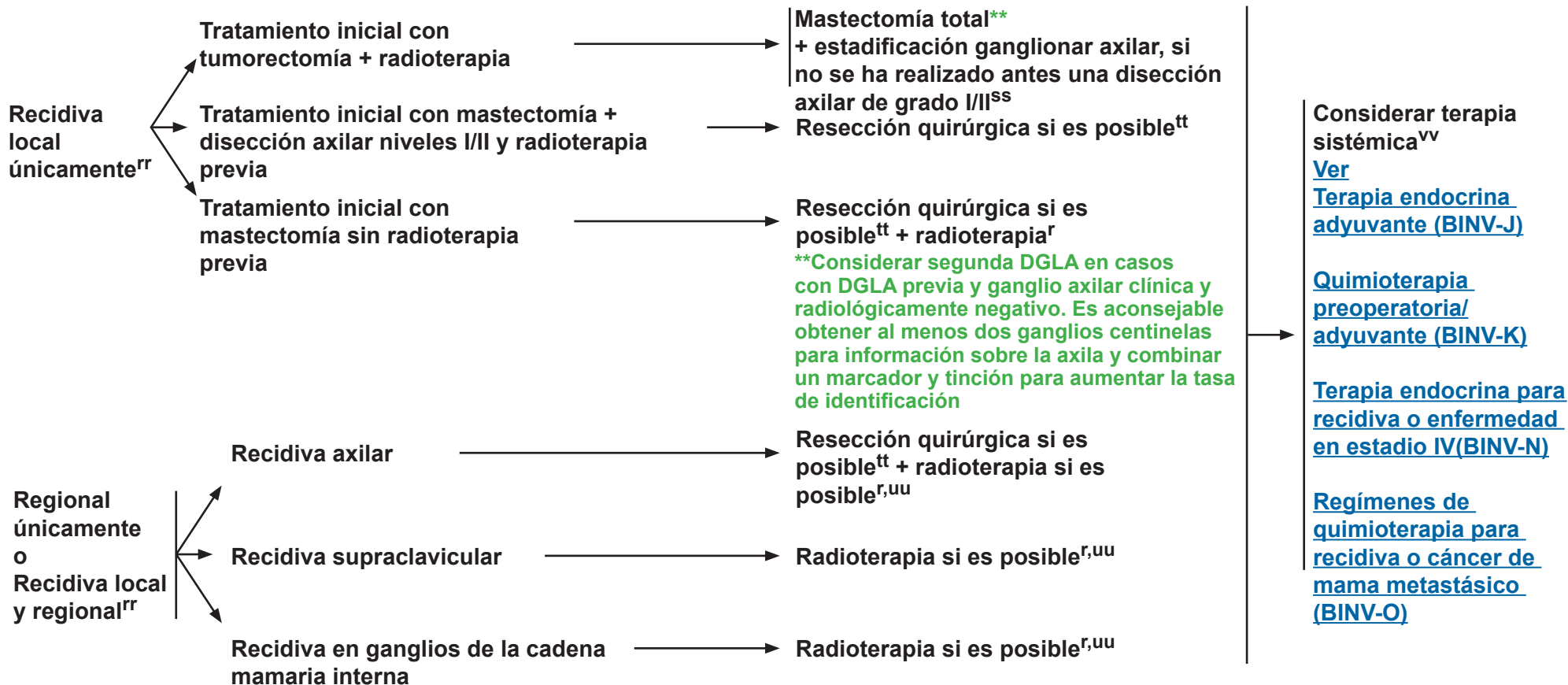
^{qq}En situaciones clínicas en que no pueda obtenerse con seguridad una biopsia pero las pruebas clínicas apunten con fuerza a una recidiva, el tratamiento puede comenzar en base al estado ER/PR/HER2 del tumor primario.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA



^rVer [Principios de la Radioterapia \(BINV-I\)](#).

^{rr}El enfoque multidisciplinario es importante en el manejo de las recidivas de cáncer de mama, en especial para considerar todas las potenciales opciones de tratamiento para un resultado óptimo.

^{ss}En mujeres con una recidiva local en mama tras una cirugía conservadora de la mama sometidas previamente a una biopsia del ganglio centinela (BGC), una segunda BGC es técnicamente posible. No está probada la precisión de la nueva BGC y se desconoce la importancia pronóstica de esta tras una mastectomía, desaconsejándose su uso.

^{tt}Si no es técnicamente resecable, considerar terapia sistémica para una mejor respuesta y reseca después si es posible.

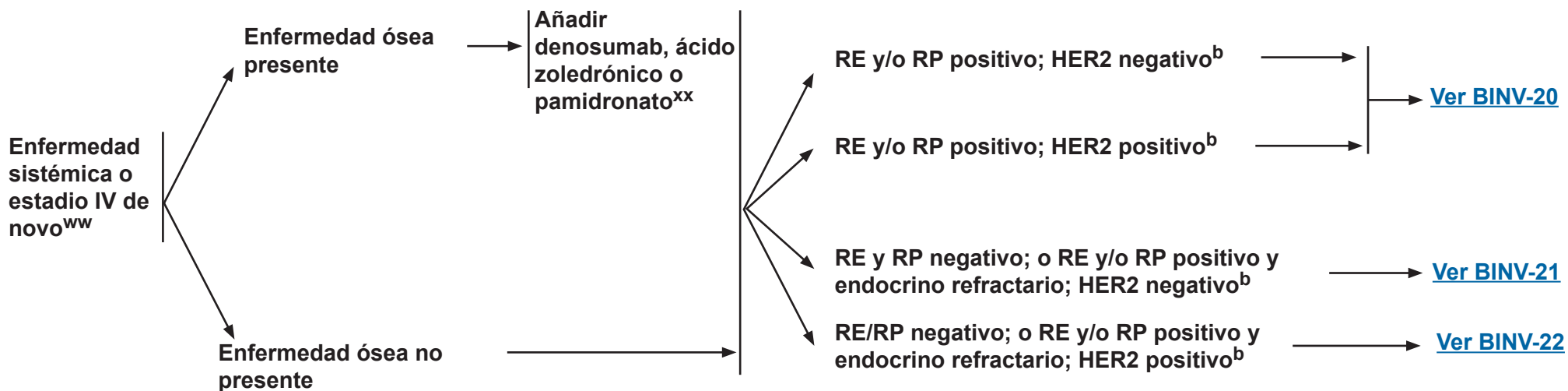
^{uu}La decisión de utilizar la radioterapia para tratar la recidiva locoregional debe tener en cuenta cualquier radiación previa aplicada en la zona y el riesgo de una posterior toxicidad en los tejidos normales por la suma de los ciclos de radiación anteriores y de los previstos.

^{vv}Para información adicional, ver la [Sección de discusión](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD EN ESTADIO IV



^b[Ver Principios de las pruebas de HER2 \(BINV-A\).](#)

^{ww}El papel y la cronología de la extirpación quirúrgica del tumor primario en pacientes que presentan enfermedad de estadio IV *de novo* son el objeto de investigaciones en curso.

^{xx}Se debería administrar denosumab, ácido zoledrónico o pamidronato (todos con suplementación con calcio y vitamina D) (categoría 1) además de la quimioterapia o la terapia endocrina si existe metástasis ósea, la supervivencia esperada es de ≥ 3 meses y la función renal es adecuada. Las pacientes se deberían someter a un examen dental e intervención odontológica preventiva antes de iniciar este tratamiento. El programa óptimo del ácido zoledrónico es mensual x12 y después trimestral.

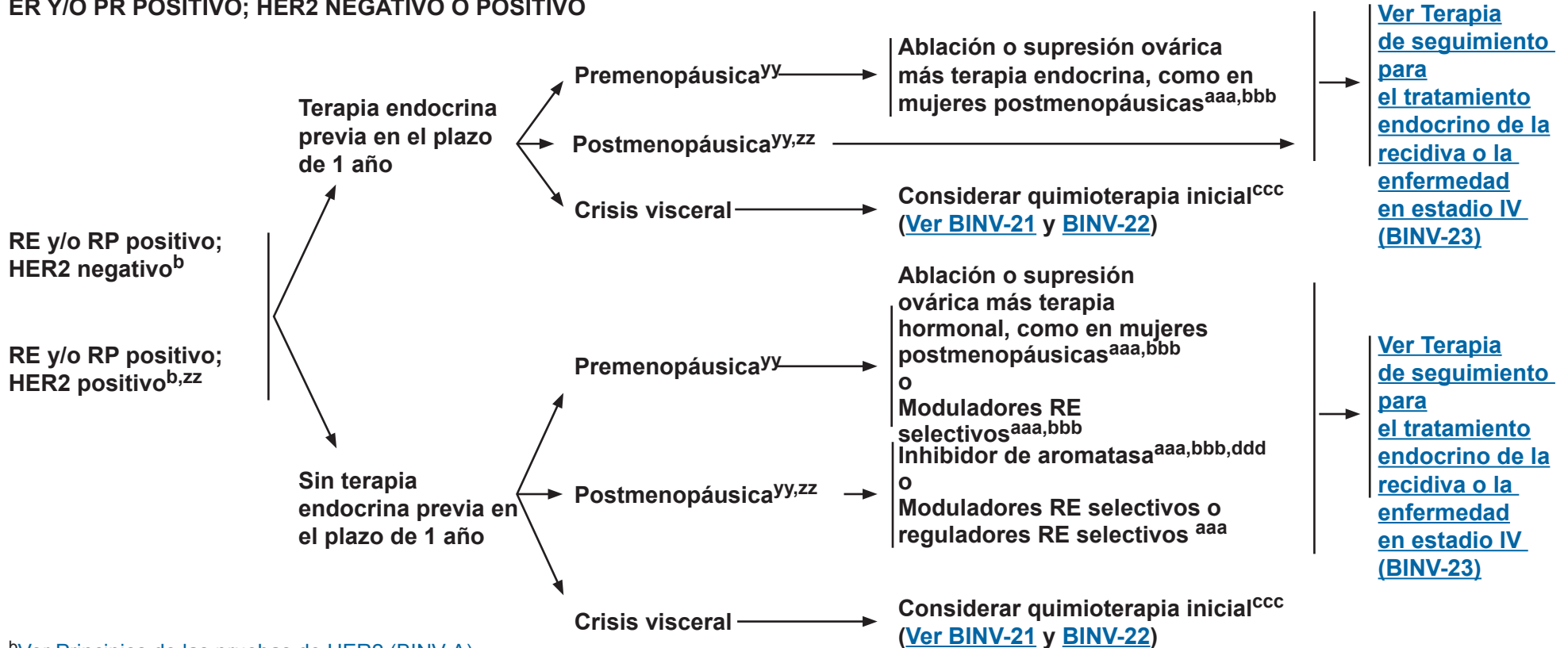
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



Guía de la NCCN, versión 2.2016

Cáncer de mama invasivo

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA RECIDIVA/ENFERMEDAD EN ESTADIO IV ER Y/O PR POSITIVO; HER2 NEGATIVO O POSITIVO



^bVer Principios de las pruebas de HER2 (BINV-A).

^{yy}Ver Definición de Menopausia (BINV-M).

^{zz}Estudios limitados han documentado una ventaja de supervivencia libre de progresión al añadir trastuzumab o lapatinib a los inhibidores de la aromatasa en pacientes postmenopáusicas con patología RE-positiva, HER2-positiva. Sin embargo, no se ha demostrado una ventaja en términos de supervivencia global.

^{aaa}Ver Terapia endocrina para recidiva o enfermedad en estadio IV (BINV-N).

^{bbb}No está claro que la mujeres que presentan metástasis en el momento del diagnóstico se beneficien de una cirugía paliativa local de la mama y/o radioterapia. Por lo general, debería considerarse esta terapia paliativa local solo tras respuesta a la terapia sistémica inicial.

^{ccc}Ver Regímenes de quimioterapia para recidiva o cáncer de mama metastásico (BINV-O).

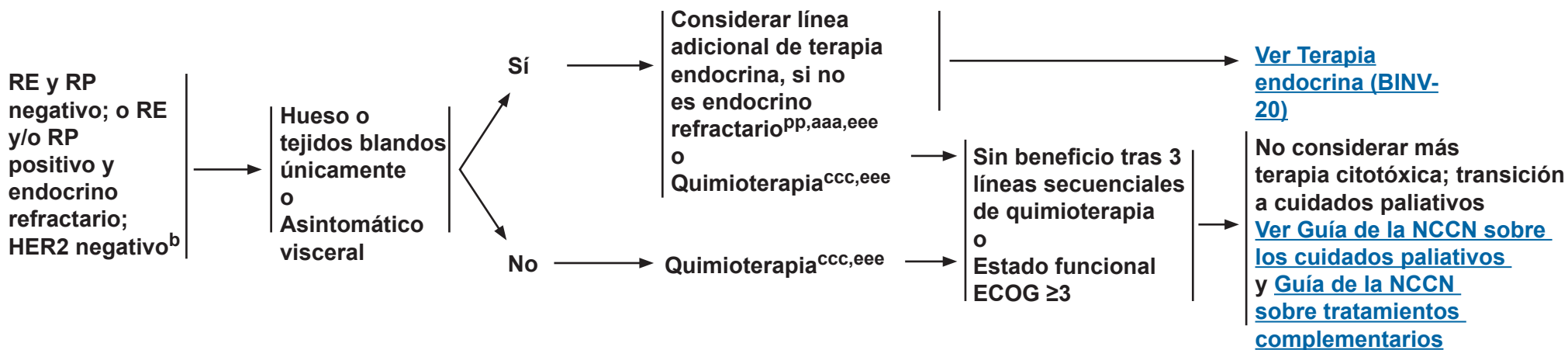
^{ddd}Un estudio único (S0226) en mujeres con cáncer de mama receptores hormonales positivos y sin quimioterapia, terapia biológica o terapia endocrina previas para la metástasis demostró que la adición de fulvestrant a anastrozol resultaba en una prolongación del tiempo hasta progresión. Un análisis de subgrupos sugiere que las pacientes sin tamoxifeno previo adyuvante y más de 10 años desde el diagnóstico experimentaban el mayor beneficio. Dos estudios de diseño similar (FACT y SOFEA) no demostraron ventaja alguna en el tiempo hasta progresión con la adición de fulvestrant a anastrozol.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA RECIDIVA/ENFERMEDAD EN ESTADIO IV RE y RP NEGATIVO; o RE y/o RP POSITIVO y ENDOCRINO REFRACTARIO; HER2 NEGATIVO



^b[Ver Principios de las pruebas de HER2 \(BINV-A\).](#)

^{pp}Se producen falsos negativos en la determinación de RE y/o RP y puede haber discordancias en la determinación de RE y/o RP entre el (los) tumor(es) primario y metastásico. Por lo tanto, puede considerarse la terapia endocrina en pacientes con tumores no viscerales o asintomáticos, en especial en pacientes con características clínicas que predigan un tumor de receptores hormonales positivos (por ejemplo, intervalo largo libre de enfermedad, puntos limitados de recidiva, enfermedad indolente, edad más avanzada).

^{aaa}[Ver Terapia endocrina para recidiva o enfermedad en estadio IV \(BINV-N\).](#)

^{ccc}[Ver Regímenes de quimioterapia para recidiva o cáncer de mama metastásico \(BINV-O\).](#)

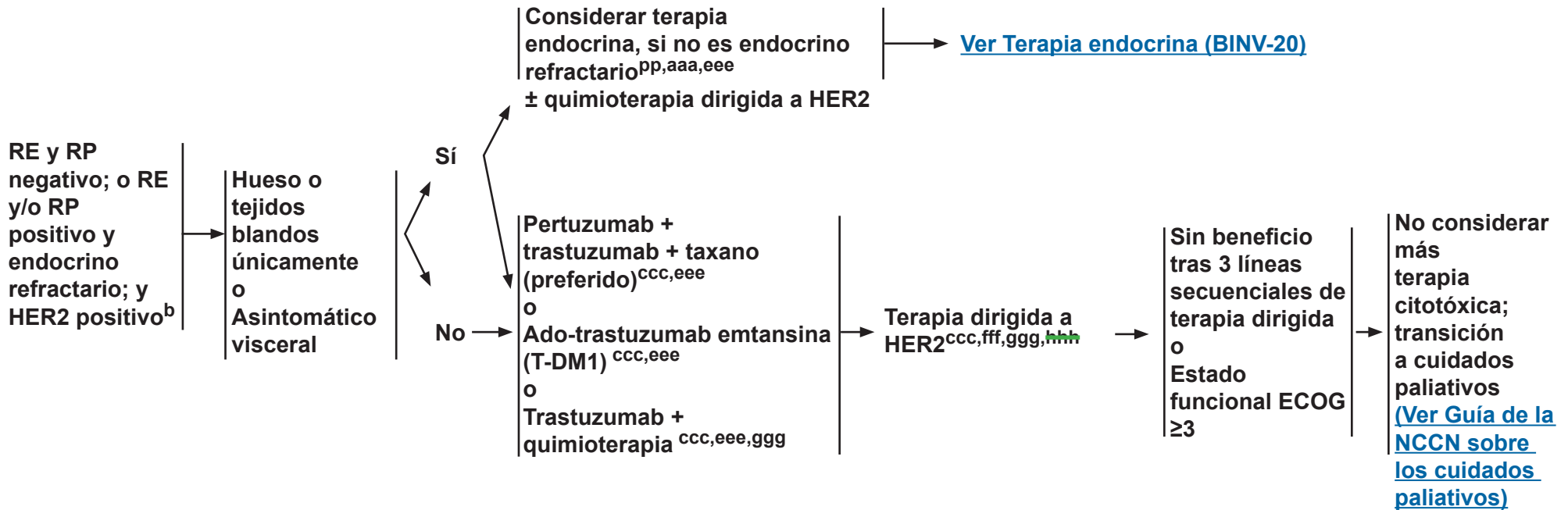
^{eee}[Ver Principios de monitorización de la enfermedad metastásica \(BINV-P\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA RECIDIVA/ENFERMEDAD EN ESTADIO IV RE y RP NEGATIVO; o RE y/o RP POSITIVO y ENDOCRINO REFRACTARIO; HER2 POSITIVO



^bVer Principios de las pruebas de HER2 (BINV-A).

^{pp}Se producen falsos negativos en la determinación de RE y/o RP y puede haber discordancias en la determinación de RE y/o RP entre el (los) tumor(es) primario y metastásico. Por lo tanto, puede considerarse la terapia endocrina, con su baja toxicidad asociada, en pacientes con tumores no viscerales o asintomáticos, en especial en pacientes con características clínicas que predigan un tumor de receptores hormonales positivos (por ejemplo, intervalo largo libre de enfermedad, puntos limitados de recidiva, enfermedad indolente, edad más avanzada).

^{aaa}Ver Terapia endocrina para recidiva o enfermedad en estadio IV (BINV-N).

^{ccc}Ver Regímenes de quimioterapia para recidiva o cáncer de mama metastásico (BINV-O).

^{eee}Ver Principios de monitorización de la enfermedad metastásica (BINV-P).

^{fff}Continuar la terapia dirigida a HER2 después de progresión con quimioterapia de primera línea dirigida a HER2 cáncer de mama metastásico. Se desconoce la duración óptima de trastuzumab en pacientes con control a largo plazo de la enfermedad.

^{ggg}El trastuzumab administrado en combinación con una antraciclina está asociado con una toxicidad cardíaca significativa. Debe evitarse el uso simultáneo de trastuzumab y pertuzumab con una antraciclina.

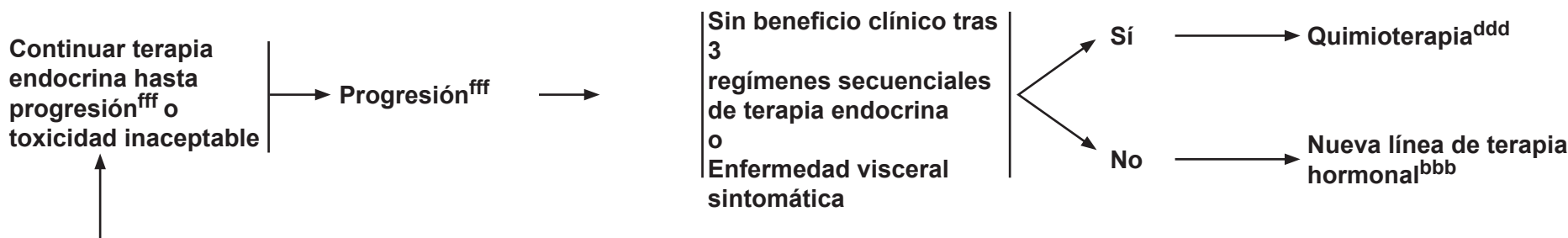
~~^{hhh}Patients previously treated with chemotherapy plus trastuzumab in the absence of pertuzumab may be considered for one line of therapy including both trastuzumab plus pertuzumab in combination with or without cytotoxic therapy (such as vinorelbine or taxane). Further research is needed to determine the ideal sequencing strategy for anti-HER2 therapy.~~

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TERAPIA DE SEGUIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO ENDOCRINO DE LA RECIDIVA O LA ENFERMEDAD EN ESTADIO IV



^{aaa}[Ver Terapia endocrina para recidiva o enfermedad en estadio IV \(BINV-N\).](#)

^{ccc}[Ver Regímenes de quimioterapia para recidiva o cáncer de mama metastásico \(BINV-O\).](#)

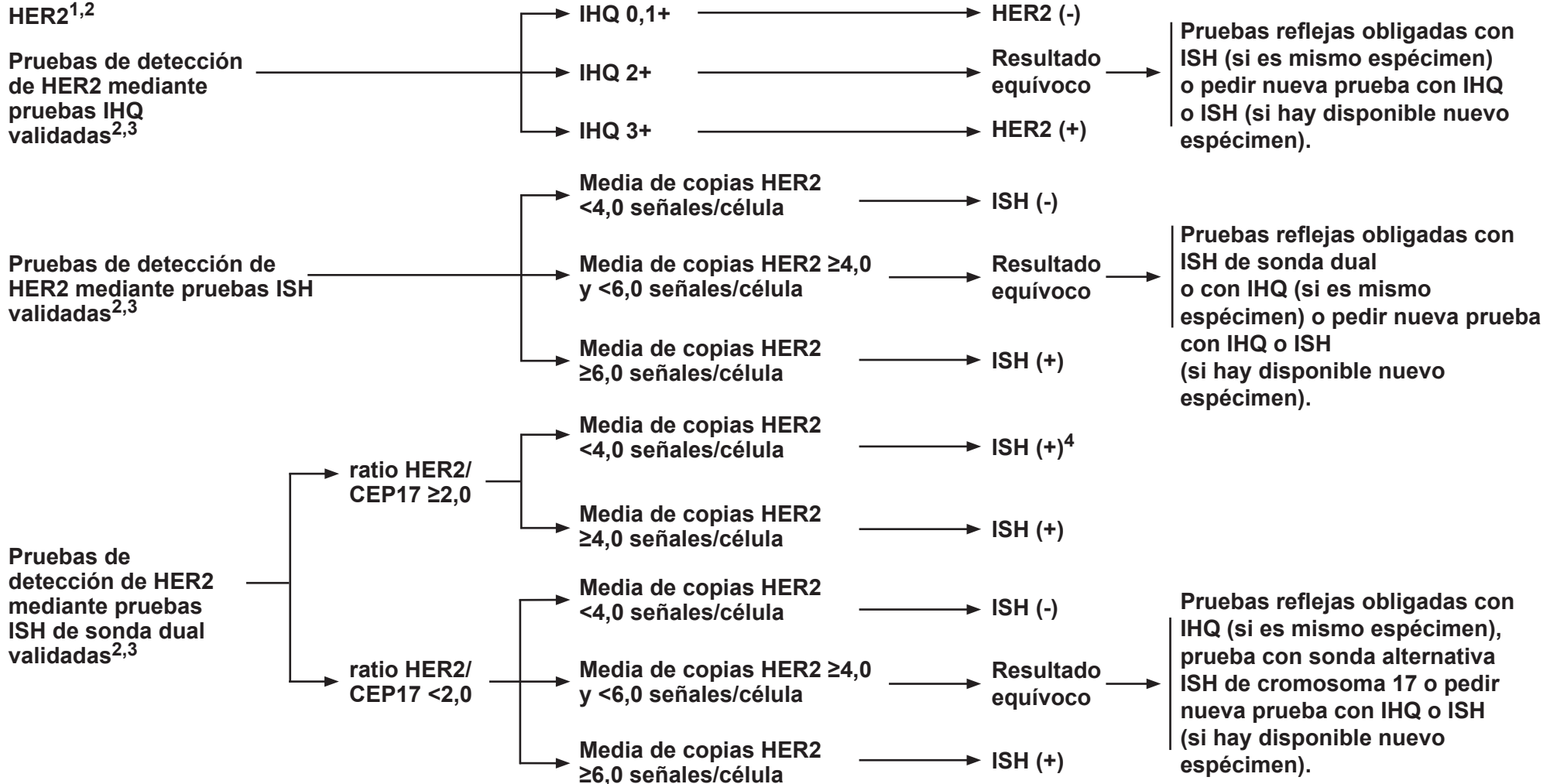
^{eee}[Ver Principios de monitorización de la enfermedad metastásica \(BINV-P\).](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRINCIPIOS DE LAS PRUEBAS DE HER2^{1,2}



¹La NCCN respalda las guías sobre pruebas para HER2 de ASCO/CAP. "Principios de las pruebas de HER2" modificados con permiso de Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update.

J Clin Oncol 2013;31:3997-4013. Para información adicional, consúltese <http://jco.ascopubs.org/content/31/31/3997.full.pdf>.

²El laboratorio debe participar en un programa de acreditación de los controles de calidad para las pruebas de HER2. De lo contrario, los especímenes tisulares deberán enviarse a un laboratorio acreditado para su examen. Los sistemas y proveedores de asistencia sanitaria deben cooperar para garantizar la máxima calidad de las pruebas.

³Las pruebas de los ensayos con trastuzumab adyuvante muestran que las pruebas de HER2 mediante ISH o IHQ tienen una utilidad similar para predecir el beneficio de la terapia dirigida a HER2.

⁴Ver Guías HER2 de ASCO/CAP HER2, Suplemento de datos 2E (disponible en http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/final_her2_testing_ds_10-3-13.pdf) para más información sobre estos casos inusuales.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRINCIPIOS DE LAS PRUEBAS ESPECÍFICAS CON RMN DE MAMA

[Ver Guías de la NCCN para la Detección y el Diagnóstico del Cáncer de Mama](#) para indicaciones de la revisión por RMN en mujeres con un riesgo incrementado de cáncer de mama.

Personal, instalaciones y equipamiento

- Los exámenes de la mama mediante RMN se llevan a cabo con contraste IV y su realización e interpretación debería ser responsabilidad de un equipo de expertos en diagnóstico por imagen de la mama en conjunción con el equipo multidisciplinario encargado del tratamiento.
- Los exámenes de la mama mediante RMN requieren de una bobina específica para la mama y radiólogos con experiencia para una óptima secuenciación y otros detalles técnicos para la interpretación de la imagen. El centro de diagnóstico por imagen debe tener capacidad para realizar muestreos con aguja guiados por RMN y/o localización guiada por imagen de los hallazgos detectados en la RMN.

Indicaciones y aplicaciones clínicas

- Puede utilizarse para la evaluación del estadio de cara a definir la extensión del cáncer o la presencia de cáncer multifocal o multicéntrico en la mama ipsilateral, o como prueba de detección de cáncer de mama contralateral en el momento del diagnóstico inicial (categoría 2B). No existen datos con un alto nivel de evidencia para demostrar que el uso de RMN para facilitar la toma de decisiones respecto a la terapia local mejore las tasas de recidiva local o supervivencia.¹
- Puede ayudar a evaluar el cáncer de mama antes y después de la terapia sistémica preoperatoria al efecto de definir la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y el potencial de la terapia conservadora de la mama.
- Puede resultar útil para identificar el cáncer primario en mujeres con afectación axilar ganglionar o con enfermedad de Paget del pezón con el primario de mama no identificado en mamografía, ecografía o examen físico.
- Son habituales los falsos positivos en la RMN de la mama. Las decisiones quirúrgicas no deberían basarse únicamente en los hallazgos de la RMN. Se recomienda tomar muestras adicionales de tejido en las zonas preocupantes identificadas en la RMN de la mama.
- La utilidad de la RMN en el seguimiento de mujeres con cáncer de mama previo no está definida. Por lo general, se debería considerar únicamente en aquellas cuyo riesgo vitalicio de padecer un segundo cáncer de mama primario sea superior al 20% con base en modelos principalmente dependientes del historial familiar, tales como aquellos con el riesgo asociado a la susceptibilidad heredada para el cáncer de mama.

¹Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol 2008;26:3248-3258.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



FERTILIDAD Y PLANIFICACIÓN FAMILIAR

[Ver la Guía de la NCCN sobre Oncología en Adolescentes y Adultos Jóvenes.](#)

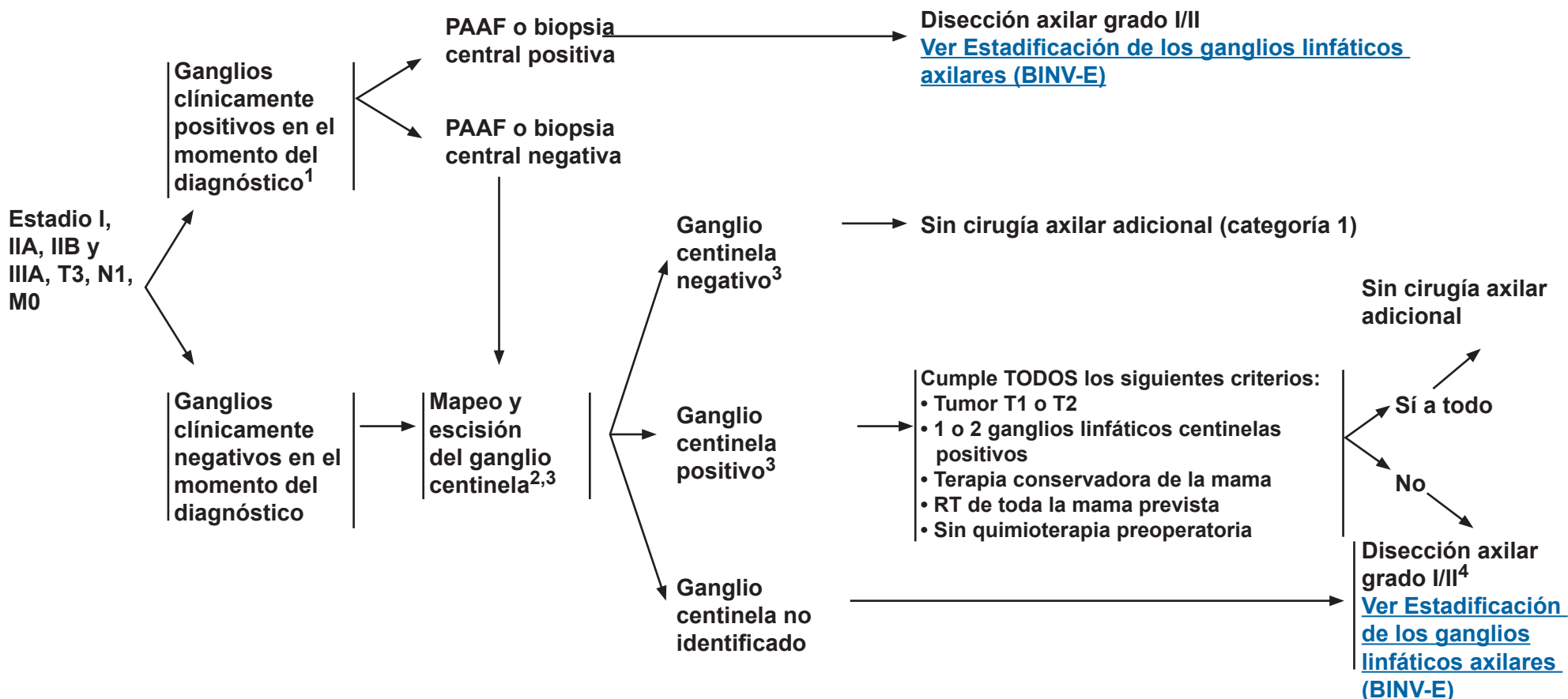
- Todas las pacientes premenopáusicas deben ser informadas del posible efecto de la quimioterapia sobre la fertilidad y se les debe preguntar si desean tener embarazos en el futuro. Las pacientes que puedan desear quedarse embarazadas en el futuro deberán ser derivadas a especialistas en fertilidad antes de la quimioterapia y/o terapia endocrina para discutir sus opciones en función de las características de la paciente, el estadio de la enfermedad y la biología (que determina la urgencia y el tipo y secuencia del tratamiento). Se deberán discutir también los plazos y la duración permitidos para las opciones de preservación de la fertilidad, incluyendo la criogenización de ovocitos y embriones y tecnologías sucesivas, así como la probabilidad de embarazos exitosos después de la finalización del tratamiento del cáncer de mama.
- A pesar de que suele producirse amenorrea durante o después de la quimioterapia, parece que la mayoría de las mujeres menores de 35 años vuelven a menstruar en el plazo de 2 años desde la finalización de la quimioterapia adyuvante.
- Menstruación y fertilidad no están necesariamente relacionadas. La ausencia de ciclos regulares de menstruación, en particular si la paciente está tomando tamoxifeno, no implica necesariamente una infertilidad. Igualmente, la presencia de menstruación no garantiza la fertilidad. Existen datos limitados en relación con la continuidad de la fertilidad después de la quimioterapia.
- Las pacientes no deberían quedarse embarazadas durante la radioterapia, quimioterapia o terapia endocrina.
- Aunque los datos son limitados, se desaconseja el uso de anticonceptivos hormonales con independencia del estado de los receptores hormonales del cáncer de la paciente.
- Los métodos anticonceptivos alternativos incluyen los dispositivos intrauterinos (DIU), métodos de barrera o, si no tienen intención de tener hijos en el futuro, la ligadura de trompas o la vasectomía en la pareja.
- Estudios aleatorios han mostrado que la supresión ovárica con agonistas de la GnRH administrados durante la quimioterapia en mujeres premenopáusicas con tumores RE negativos puede preservar la función ovárica y disminuir la probabilidad de una amenorrea inducida por la quimioterapia.
- La lactancia después de un tratamiento conservador de la mama no está contraindicada. No obstante, la cantidad y calidad de leche materna producida por la mama conservada puede no ser suficiente o puede no presentar algunos de los nutrientes necesarios. No se recomienda la lactancia durante un tratamiento activo con quimioterapia y terapia endocrina.
- Un historial de experiencias más reducido de pacientes con tumores RE positivos aporta resultados conflictivos con respecto a los efectos protectores de los agonistas de la GnRH para la conservación de la fertilidad.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



ESTADIFICACIÓN AXILAR QUIRÚRGICA - ESTADIO I, IIA, IIB y IIIA, T3, N1, M0



¹ Considerar confirmación patológica de la malignidad en ganglios clínicamente positivos mediante PAAF o biopsia central guiadas por ecografía para determinar si una paciente necesita una disección de los ganglios linfáticos axilares.

² Las inyecciones de mapeo del ganglio centinela pueden ser peritumorales, subareolares o subdermales.

³ La afectación del ganglio centinela se define mediante la disección del ganglio a múltiples niveles con tinción de hematoxilina y eosina (H&E). Se puede utilizar la inmunohistoquímica de citoqueratina (IHQ) para casos equívocos con H&E. No se recomienda el uso rutinario de IHQ de citoqueratina para definir el compromiso ganglionar a la hora de la toma de decisiones clínicas.

⁴ En pacientes con ganglios axilares clínicamente negativos sometidas a mastectomía y con radioterapia planificada, la radiación axilar puede sustituir los niveles I/II de disección axilar en el control regional de la enfermedad.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



ESTADIFICACIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES

Se debería realizar una DGLA y este es el método preferido para la estadificación del ganglio linfático axilar si la paciente es una candidata adecuada para DGLA ([Ver BINV-D](#)).

En ausencia de datos definitivos que demuestren una supervivencia superior, la realización de la estadificación axilar se puede considerar opcional en pacientes con tumores particularmente favorables, pacientes para las cuales sea poco probable que la selección de una terapia sistémica adyuvante y/o radioterapia esté afectada, ancianas o aquellas que presentan comorbilidades graves.

La disección ganglionar de nivel III hasta la entrada torácica debería realizarse únicamente en los casos con enfermedad macroscópica de nivel II y/o III.

Si no existe enfermedad macroscópica en los ganglios de nivel I o II, la disección de ganglios linfáticos debería incluir el tejido inferior a la vena axilar desde el músculo dorsal ancho, lateralmente hasta el borde medial del músculo pectoral menor (nivel I/II).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



ESTADO DE LOS MÁRGENES EN EL CARCINOMA INFILTRANTE

El uso de la terapia conservadora de la mama se basa en lograr un margen patológicamente negativo de la resección. El Panel de la NCCN acepta la definición de un margen negativo como "ausencia de tinta en el tumor" de la Guía consensuada sobre Márgenes de 2014 de la Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology.¹ Los casos en que hay un margen positivo se deberían someter a una intervención quirúrgica adicional, ya sea una reescisión para lograr un margen negativo o una mastectomía. Si la reescisión es técnicamente factible y permite la conservación de la mama, se puede llevar a cabo con resección del margen comprometido guiado por la orientación de la muestra de la resección inicial o reescisión de toda la cavidad de la escisión original.

Puede resultar razonable tratar casos seleccionados con una terapia conservadora de la mama con un margen focal microscópicamente positivo en ausencia de un componente intraductal extenso (CIE).² Con estas pacientes se debería considerar el uso de una dosis mayor de radiación reforzada en el lecho del tumor.

Se recomienda un refuerzo en el lecho del tumor en pacientes con un mayor riesgo de recidiva. La dosificación típica es de 10–16 Gy a 2 Gy/ fx.

Los márgenes se deberían evaluar en todas las muestras quirúrgicas de la cirugía conservadora de la mama. Los requisitos para una evaluación óptima de los márgenes incluyen:

- Orientación de las muestras quirúrgicas
- Descripción del estado del margen macroscópico y microscópico
- Informe de la distancia, orientación y tipo de tumor (invasivo o CDIS) en relación con el margen más cercano

¹Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1507-15.

²Un componente intraductal extenso se define como un cáncer ductal infiltrante en el que más del 25% del volumen del tumor es CDIS y el CDIS se extiende más allá del cáncer invasivo y se adentra en el parénquima normal circundante de la mama.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA LA TERAPIA CONSERVADORA DE LA MAMA QUE REQUIERE RADIOTERAPIA

Las contraindicaciones para la terapia conservadora de la mama que requiere radioterapia incluyen:

Absolutas:

- Radioterapia durante el embarazo
- Microcalcificaciones difusas sospechosas o de apariencia maligna
- Enfermedad diseminada que no pueda ser tratada mediante escisión local mediante una única incisión que logre márgenes negativos con un resultado estético satisfactorio
- Márgenes patológicos vagamente positivos¹

Relativas:

- Radioterapia previa a la pared torácica o la mama; resulta esencial conocer las dosis y volúmenes prescritos
 - Enfermedad activa del tejido conjuntivo que implique a la piel (especialmente esclerodermia y lupus)
 - Tumores >5 cm (categoría 2B)
 - Márgenes positivos¹
 - Mujeres con una predisposición genética al cáncer de mama conocida o sospechada:
 - ▶ Pueden tener un mayor riesgo de recidiva del cáncer de mama ipsilateral o contralateral con la terapia conservadora de la mama
 - ▶ Se puede considerar la mastectomía profiláctica bilateral para reducir el riesgo
- [Ver la Guía de la NCCN para la evaluación de alto riesgo genético/familiar - Mama y Ovario\).](#)

¹Ver Estado de los márgenes en el carcinoma infiltrante (BINV-F).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

**PRINCIPIOS DE LA RECONSTRUCCIÓN MAMARIA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA**

- La reconstrucción mamaria puede ser una opción para cualquier mujer que reciba tratamiento quirúrgico contra el cáncer de mama. Todas las mujeres que se sometan a tratamiento de cáncer de mama deben recibir explicaciones acerca de las opciones de reconstrucción mamaria en función de su situación clínica individual. No obstante, la reconstrucción mamaria no debe interferir en el manejo quirúrgico adecuado del cáncer o el alcance del tratamiento quirúrgico apropiado para esta enfermedad. La consulta y el tratamiento quirúrgico con el cirujano reconstructor deben coordinarse y llevarse a cabo en un plazo de tiempo razonable. El proceso de reconstrucción mamaria no debe regir los plazos o el alcance del tratamiento quirúrgico apropiado para esta enfermedad. La disponibilidad o practicidad de la reconstrucción mamaria no deberían resultar en una demora o rechazo de la intervención quirúrgica adecuada.
- Antes de la cirugía debe realizarse una evaluación del posible resultado estético de la tumorectomía. Las técnicas oncoplásticas para la conservación de la mama pueden aumentar las opciones quirúrgicas de conservación de la mama en situaciones en que la resección por sí sola probablemente ofrecería un resultado estético inaceptable. La aplicación de estos procedimientos puede reducir la necesidad de la mastectomía y reducir la probabilidad de una cirugía secundaria para la reescisión, al tiempo que minimiza la deformación de la mama. Las pacientes deben ser informadas de la posibilidad de que existan márgenes positivos y de que sea necesaria una segunda cirugía, que podría incluir la resección segmentaria de la reescisión o una mastectomía con o sin pérdida del pezón. Los procedimientos oncoplásticos pueden combinarse con cirugía de la mama contralateral no afectada para minimizar la asimetría a largo plazo.
- Para la mastectomía, se debería discutir la posibilidad de reconstrucción y considerar una evaluación preoperatoria de las opciones a este efecto. Las opciones quirúrgicas para la reconstrucción de la mama después de una mastectomía incluyen:
 - ▶ Procedimientos que incorporen los implantes de mama (es decir, colocación de un expansor del tejido seguida de la colocación del implante, colocación inmediata del implante)
 - ▶ Procedimientos que incorporen los trasplantes de tejido autólogo (es decir, colgajo TRAM pediculado, injertos de grasa, diversos colgajos microquirúrgicos del abdomen, la espalda, los glúteos y el muslo)
 - ▶ Procedimientos que incorporen los implantes de mama y los trasplantes de tejido autólogo (por ejemplo, colgajos del músculo dorsal ancho)
- La reconstrucción mamaria después de mastectomía puede comenzar al mismo tiempo que la mastectomía ("inmediata") o en algún momento después de completarse el tratamiento del cáncer ("diferida"). En numerosos casos, la reconstrucción mamaria implica un enfoque por etapas que requiere más de un procedimiento, como:
 - ▶ Cirugía de la mama contralateral para mejorar la simetría
 - ▶ Cirugía de revisión en la mama y/o el área donante
 - ▶ Reconstrucción de areola y pezón y pigmentación mediante tatuaje
- Como con cualquier mastectomía, existe un riesgo de recidiva local y regional; las pruebas sugieren que, a este respecto, la mastectomía ahorradora de piel es probablemente equivalente a la mastectomía estándar. La mastectomía ahorradora de piel debe ser realizada por un equipo quirúrgico experto en cirugía de la mama que trabaje de forma coordinada y multidisciplinaria a fin de guiar una selección adecuada de pacientes aptos para la mastectomía ahorradora de piel, determinar la secuencia óptima de procedimiento(s) reconstructivo(s) en relación con las terapias adyuvantes y realizar una resección que proporcione márgenes quirúrgicos adecuados. Se debe aplicar radiación postmastectomía en los casos tratados con mastectomía ahorradora de piel siguiendo los mismos criterios de selección que para una mastectomía estándar.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRINCIPIOS DE LA RECONSTRUCCIÓN MAMARIA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

- La reconstrucción inmediata está contraindicada en el marco de la mastectomía por cáncer de mama inflamatorio (CMI) debido al alto riesgo de recidiva, la naturaleza agresiva de la enfermedad y la consiguiente necesidad de proceder rápidamente a la radioterapia postoperatoria para lograr un control local sin demora. Todavía no se ha demostrado que la mastectomía ahorradora de piel sea segura en caso de CMI, ya que también es necesario practicar una resección sobre la piel implicada actualmente o con anterioridad en el momento de la mastectomía. Por tanto, la reconstrucción inmediata no ofrece ventajas en este marco.
- En general se sacrifica el complejo areola-pezón (CAP) en la mastectomía ahorradora de piel para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, los procedimientos ahorradores del CAP pueden ser una opción en pacientes que han sido cuidadosamente seleccionados por equipos multidisciplinares con experiencia. Los datos retrospectivos respaldan el uso de procedimientos ahorradores del CAP para el tratamiento del cáncer de mama con bajas tasas de afectación del pezón y bajas tasas de recidiva por tratarse de un cáncer invasivo y/o CDIS en fase temprana, histología biológicamente favorable (es decir, grado de Nottingham 1 o 2, con ganglios negativos, HER2/neu negativo, sin invasión linfovascular), situado en la periferia de la mama (>2 cm del pezón). Es imprescindible evaluar los márgenes del pezón, que deberán ser designados claramente. La evidencia de la afectación del pezón, como enfermedad de Paget u otra secreción del pezón asociada con malignidad y/o hallazgos en diagnósticos por imagen que sugieren una implicación maligna del pezón o del tejido subareolar, suponen una contraindicación para la preservación del pezón.
- En pacientes que han recibido radiación previamente, el uso de expansores de tejido/implantes está relativamente contraindicado. La expansión del tejido de la piel irradiada puede producir un riesgo significativamente mayor de contractura capsular, malposición, mala estética, exposición del implante y reconstrucción fallida. En el marco de la radiación anterior, la reconstrucción del tejido autólogo es el método preferido para la reconstrucción de la mama.
- Aunque el cáncer de mama localmente avanzado no inflamatorio no supone una contraindicación absoluta para la reconstrucción inmediata, se debería administrar radiación postmastectomía independientemente del enfoque rector:
 - ▶ Cuando se requiere radiación postmastectomía y se planifica una reconstrucción con tejido autólogo, o bien se retrasa la reconstrucción hasta completar la radioterapia o se inicia en el momento de la mastectomía con la colocación de un expansor del tejido seguida de la reconstrucción con tejido autólogo. Mientras que algunos equipos con experiencia en cáncer de mama han seguido protocolos en los que las reconstrucciones de tejido inmediatas van seguidas de radioterapia, en general se prefiere que la radioterapia preceda a la implantación autóloga de tejido, debido a la pérdida documentada de la estética reconstructiva (categoría 2B).
 - ▶ Cuando se planifica una reconstrucción con implante en pacientes que requieren radioterapia, se prefiere un enfoque por etapas que incluye la colocación inmediata de un expansor del tejido seguida de la colocación del implante. Se puede practicar cirugía para cambiar los expansores de tejido por implantes permanentes antes de la radiación o tras finalizar la radioterapia. La colocación inmediata de un implante en pacientes que requieren radiación postoperatoria presenta una mayor tasa de contractura capsular, malposición, mala estética y exposición del implante.
- La elección del tipo de reconstrucción se basa en la valoración del tratamiento del cáncer, la constitución corporal de la paciente, la obesidad, el historial de tabaquismo, las comorbilidades y las preocupaciones de la paciente. El tabaquismo y la obesidad aumentan el riesgo de sufrir complicaciones en todos los tipos de reconstrucción mamaria, tanto con implante como con colgajo. El tabaquismo y la obesidad, por tanto, se consideran una contraindicación relativa para la reconstrucción de la mama y se debe informar a las pacientes de que se producen mayores tasas de complicaciones en la cicatrización y fallos parciales o completos del colgajo en fumadoras y pacientes obesas.
- Se debe ofrecer asesoramiento sobre cirugía plástica a las mujeres que no estén satisfechas con el resultado estético una vez completado el tratamiento del cáncer de mama.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Optimizar la administración de la terapia individual:

Es importante individualizar la planificación y administración de la radioterapia. Se recomienda la planificación del tratamiento basado en TC para delinear volúmenes objetivo y órganos adyacentes en riesgo. Se puede lograr una mayor homogeneidad de la dosis objetivo y la preservación de los tejidos normales mediante compensadores como cuñas, planificación anticipada mediante segmentos y radioterapia de intensidad modulada (IMRT, por sus siglas en inglés).

Las técnicas de control respiratorio, incluida la respiración profunda con retención de aire, y la posición en decúbito prono pueden utilizarse para tratar de reducir más la dosis en los tejidos adyacentes normales, especialmente el corazón y los pulmones. El tratamiento de refuerzo en el contexto de la conservación de la mama puede realizarse utilizando haces de electrones, fotones o braquiterapia. El refuerzo en cicatriz torácica, cuando está indicado, se realiza habitualmente con electrones o fotones.

La verificación de la constancia del ajuste diario se realiza mediante imagenología semanal. En determinadas circunstancias, puede ser apropiada una imagenología más frecuente. No se recomienda el uso rutinario de imagenología a diario.

Radiación de toda la mama:

El objetivo es la definición del tejido mamario en su totalidad. La mama entera debería recibir una dosis de 46–50 Gy en 23–25 fracciones o 40–42,5 Gy en 15–16 fracciones (es preferible el hipofraccionamiento). Todos los esquemas de administración son de 5 días a la semana. Se recomienda un refuerzo en el lecho del tumor en pacientes con un mayor riesgo de recidiva. Las dosis de refuerzo típicas son de 10-16 Gy en 4-8 fracciones.

Radiación torácica (incluida reconstrucción mamaria):

El objetivo incluye pared torácica, cicatriz de mastectomía y áreas ganglionares ipsilaterales, cuando está indicado. Dependiendo de si la paciente se ha sometido o no a reconstrucción mamaria, varias técnicas con fotones y/o electrones son apropiadas. Se recomienda la planificación del tratamiento basado en TC para identificar los volúmenes de los pulmones y el corazón y minimizar la exposición de estos órganos. La dosis es de 46–50 Gy en 23–25 fracciones en la pared torácica +/- refuerzo en la cicatriz de 2 Gy por fracción hasta una dosis total de aproximadamente 60 Gy. Todos los esquemas de administración son de 5 días a la semana. Debe considerarse especialmente el uso de material en bolo para garantizar que la dosis en piel es adecuada.

Irradiación regional de los ganglios:

La delineación objetiva se obtiene mejor con una planificación del tratamiento basada en TC. En el caso de los ganglios paraclaviculares y axilares, la profundidad de la prescripción varía en función de la anatomía de la paciente. Para la identificación de los ganglios de la cadena mamaria interna se pueden utilizar la arteria y la vena mamarias como alternativa para localizar los ganglios (ya que los propios ganglios no suelen ser visibles en las pruebas por imagen). Según estudios aleatorizados sobre la radiación postmastectomía y otros ensayos recientes, se debería considerar seriamente la administración de radioterapia en los ganglios de la cadena mamaria interna durante la irradiación de los ganglios regionales. Se recomienda la planificación del tratamiento mediante TC siempre que se trate el volumen de los ganglios de la cadena mamaria interna a fin de evaluar la dosis en los tejidos normales, especialmente el corazón y los pulmones, y de respetar las restricciones de las dosis. La dosis es de 46–50 Gy en 23–25 fracciones en las áreas con ganglios regionales. Todos los esquemas de administración son de 5 días a la semana.

Irradiación Parcial Acelerada de la Mama (IPAM):

Los estudios preliminares de la IPAM sugieren que las tasas de control local en pacientes seleccionadas con cáncer de mama en fase temprana pueden ser comparables a las tratadas con radioterapia estándar de toda la mama. Sin embargo, en comparación con la radiación estándar de toda la mama, varios estudios recientes documentan un peor resultado estético con la IPAM. El seguimiento es limitado y los estudios están en curso. Se anima a las pacientes a participar en ensayos clínicos. Si no son aptas para un ensayo, según el consenso de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO), las pacientes que podrían ser aptas para la IPAM son mujeres de 60 años en adelante que no son portadoras de la mutación *BRCA* 1/2 y han sido tratadas con cirugía primaria para un cáncer unifocal T1N0 ER positivo. La histología debe ser ductal infiltrante o un subtipo ductal favorable no asociado con CIE o CLIS y los márgenes deben ser negativos.

Está indicada la administración de 34 Gy en 10 fracciones, dos veces al día con braquiterapia o 38,5 Gy en 10 fracciones, dos veces al día con terapia de haz de fotones externo en el lecho tumoral. Se están investigando actualmente otros modelos de fraccionamiento.

Terapia sistémica preoperatoria:

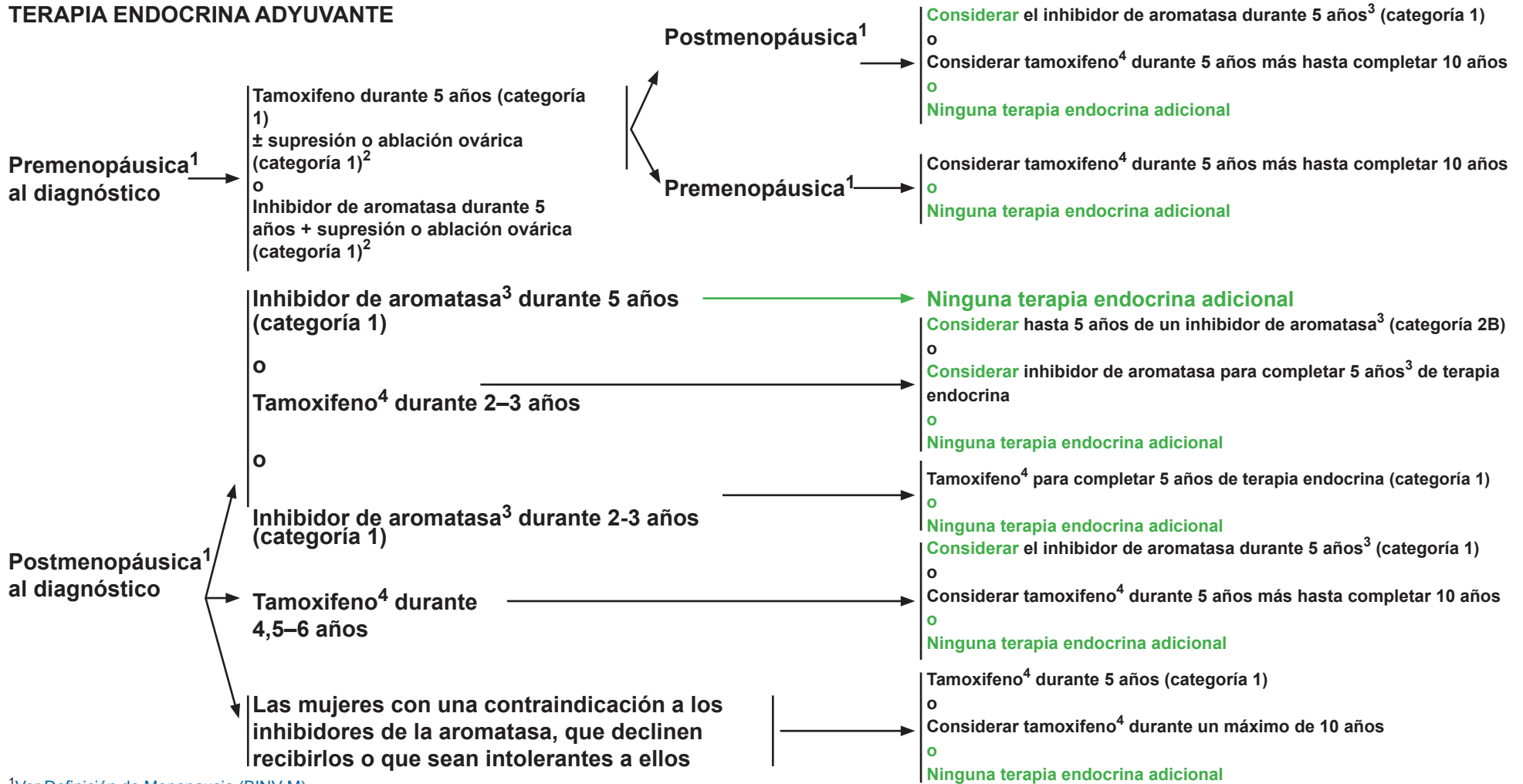
En pacientes sometidas a terapia sistémica preoperatoria, las indicaciones para la radioterapia y los campos de tratamiento deben basarse en el estadio clínico máximo previo o anterior al inicio del tratamiento, el estadio patológico y las características del tumor.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TERAPIA ENDOCRINA ADYUVANTE



¹Ver Definición de Menopausia (BINV-M).

²Según los resultados de los ensayos clínicos SOFT y TEXT, debería considerarse la administración de un inhibidor de la aromatasa o tamoxifeno durante 5 años con supresión ovárica en mujeres premenopáusicas con mayor riesgo de recidiva (es decir, jóvenes, con tumor de alto grado, afectación de los ganglios linfáticos, Paganí, NEJM 2014, Prudence, NEJM 2014). Los datos de supervivencia siguen pendientes.

³El panel opina que los tres inhibidores de la aromatasa selectivos (anastrozol, letrozol y exemestano) han mostrado una eficacia antitumoral y una toxicidad similares en estudios aleatorios en los marcos adyuvante y preoperatorio. No está clara la duración óptima de los inhibidores de la aromatasa en la terapia adyuvante.

⁴Algunos ISRS como la fluoxetina y la paroxetina disminuyen la formación de endoxifeno, 4-OH tamoxifeno y metabolitos activos del tamoxifeno, lo que podría afectar a su eficacia. Se recomienda precaución en la coadministración de estos fármacos con tamoxifeno. Sin embargo, el citalopram y la venlafaxina parecen tener un efecto mínimo sobre el metabolismo del tamoxifeno. De momento, basándose en los datos actuales, el panel recomienda no realizar la prueba genética CYP2D6 a mujeres consideradas para la terapia con tamoxifeno. La coadministración de inhibidores fuertes de CYP2D6 debe realizarse con

precaución.
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



REGÍMENES DE TERAPIA ADYUVANTE/PREOPERATORIA^{1,2,3,4}

Regímenes para la enfermedad HER2 negativa⁵

Regímenes preferidos:

- AC seguido de paclitaxel semanal
- ~~Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks~~
- FAC seguido de T
(fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida seguidos de paclitaxel semanal)
- FEC/CEF seguido de T
(fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida seguidos de docetaxel) o (fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida seguidos de paclitaxel semanal)
- ~~Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel~~
- TC (docetaxel y ciclofosfamida)

Regímenes propuestos:

- AC de dosis densa (doxorubicina/ciclofosfamida)
- AC de dosis densa (doxorubicina/ciclofosfamida) seguido de paclitaxel semanal
- AC de dosis densa (doxorubicina/ciclofosfamida) seguido de paclitaxel cada 2 semanas
- AC (doxorubicina/ciclofosfamida) cada 3 semanas (categoría 2B)
- CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo)
- AC seguido de docetaxel cada 3 semanas
- ~~AC followed by weekly paclitaxel~~
- EC (epirubicina/ciclofosfamida)
- ~~FEC/CEF followed by T
(fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel) or (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel)~~
- ~~FAC followed by T
(fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel)~~
- TC (docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida)

¹Evidencias retrospectivas sugieren que los regímenes de quimioterapia basada en antraciclinas pueden ser mejores que los regímenes no basados en antraciclinas en pacientes con tumores HER2 positivo.

²Ensayos clínicos aleatorizados demuestran que la adición de un taxano a la quimioterapia basada en antraciclinas ofrece mejores resultados.

³Se puede administrar CMF y radioterapia conjuntamente o se puede administrar CMF en primer lugar. Todos los demás regímenes de quimioterapia deben administrarse antes que la radioterapia.

⁴La quimioterapia y la terapia endocrina empleadas como terapia adyuvante deberían administrarse secuencialmente, primero la quimioterapia y después la terapia endocrina.

⁵Los regímenes enumerados para la enfermedad HER2 negativa son todos de categoría 1 (excepto si se indica lo contrario) cuando se emplean en el marco adyuvante.

Regímenes para la enfermedad HER2 positiva^{6,7}

Regímenes preferidos:

- AC seguido de T + trastuzumab** ± pertuzumab^{9#}
(doxorubicina/ciclofosfamida seguidos de paclitaxel más trastuzumab ± pertuzumab[#], diferentes programas)
- TCH (docetaxel/carboplatino/trastuzumab)** ± pertuzumab[#]

Other Regímenes propuestos:

- AC seguido de docetaxel + trastuzumab** ± pertuzumab^{9#}
- Docetaxel + ciclofosfamida + trastuzumab**
- FEC seguido de docetaxel + trastuzumab** ± pertuzumab^{9#}
- FEC seguido de paclitaxel + trastuzumab** + pertuzumab^{9#} Paclitaxel + trastuzumab^{10**}
- Pertuzumab[#] + trastuzumab** + docetaxel seguido de FEC⁹
- Pertuzumab[#] + trastuzumab** + paclitaxel seguido de FEC⁹

[#]Pertuzumab es una opción únicamente en el contexto preoperatorio.

^{**}Trastuzumab puede administrarse subcutáneamente o por vía intravenosa. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, Melichar B, Pivot X, Hillenbach C, Stroyakovskiy D, Lum BL, Elliott R, Weber HA, Ismael G. Ann Oncol. 2015 Feb;26(2):320-5

⁶En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y con ganglios axilares positivos, debe incorporarse trastuzumab a la terapia adyuvante (categoría 1).

También debería considerarse trastuzumab en pacientes con tumores HER2 positivo y ganglios negativos ≥1 cm (categoría 1).

⁷Lo ideal es administrar trastuzumab junto con paclitaxel como parte del régimen de AC seguido de paclitaxel, y debería administrarse durante un total de un año.

⁸Se puede administrar preoperatoriamente un régimen con pertuzumab a pacientes con cáncer de mama en fase temprana ≥T2 o ≥N1, HER2 positivo. Las pacientes que no hayan recibido un régimen que contenga pertuzumab pueden recibir pertuzumab adyuvante.

⁹El trastuzumab administrado en combinación con una antraciclina está asociado con una toxicidad cardíaca significativa. Debe evitarse el uso simultáneo de trastuzumab y pertuzumab con una antraciclina.

¹⁰Puede considerarse la administración de paclitaxel + trastuzumab en pacientes con enfermedad de bajo riesgo en estadio I, HER2 positiva, especialmente si no son aptas para otros regímenes adyuvantes estándar a causa de las comorbilidades.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PROGRAMAS DE DOSIFICACIÓN COMBINADA PARA LA ENFERMEDAD HER2 NEGATIVA: ~~PREFERRED REGIMENS~~

Quimioterapia AC de dosis densa seguida de paclitaxel¹

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 14 días durante 4 ciclos.

(Todos los ciclos con soporte de factor de crecimiento de células granulocíticas)

Seguido de:

- Paclitaxel 175 mg/m² mediante 3 h infusión IV día 1

Ciclos cada 14 días durante 4 ciclos.

(Todos los ciclos con soporte de factor de crecimiento de células granulocíticas)

~~OTHER REGIMENS LISTED ON NEXT PAGE~~

Quimioterapia AC de dosis densa seguida de paclitaxel semanal¹

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 14 días durante 4 ciclos.

(Todos los ciclos con soporte de factor de crecimiento de células granulocíticas)

Seguido de:

- Paclitaxel 80 mg/m² mediante 1 h infusión IV semanal durante 12 semanas

Quimioterapia TC²

- Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

(Todos los ciclos con soporte de factor de crecimiento de células granulocíticas)

La elección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el manejo de las toxicidades asociadas son algo complejos. A menudo es necesario modificar la dosis del medicamento y el programa de administración e iniciar intervenciones con tratamientos de soporte debido a las toxicidades esperadas y la variabilidad individual de cada paciente, antes del tratamiento, y a las comorbilidades. Por lo tanto, la administración óptima de agentes anticancerígenos requiere de un equipo de asistencia sanitaria con experiencia en su uso y en el manejo de las toxicidades asociadas en pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PROGRAMAS DE DOSIFICACIÓN COMBINADA PARA LA ENFERMEDAD HER2 NEGATIVA: ~~OTHER REGIMENS~~

Quimioterapia AC de dosis densa¹

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 14 días durante 4 ciclos.

(Todos los ciclos con soporte de factor de crecimiento de células granulocíticas)

Quimioterapia AC³

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Quimioterapia TC⁴

- Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- Doxorubicina 50 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 500 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 6 ciclos.

(Todos los ciclos con soporte de factor de crecimiento de células granulocíticas)

Quimioterapia CMF⁵

- Ciclofosfamida 100 mg/m² por vía oral días 1–14
- Metotrexato 40 mg/m² IV días 1 y 8
- 5-fluorouracilo 600 mg/m² IV días 1 y 8

Ciclos cada 28 días durante 6 ciclos.

Quimioterapia AC seguida de docetaxel⁶

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de:

- Doxorubicina 100 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

AC seguido de paclitaxel semanal⁷

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de:

- Paclitaxel 80 mg/m² mediante 1 h infusión IV semanal durante 12 semanas

Quimioterapia EC⁸

- Epirubicina 100 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 830 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 8 ciclos.

Quimioterapia FEC seguida de docetaxel⁹

- 5-fluorouracilo 500 mg/m² IV día 1
- Epirubicina 100 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 500 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 3 ciclos.

Seguido de:

- Docetaxel 100 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 3 ciclos.

FEC seguido de paclitaxel semanal¹⁰

- 5-fluorouracilo 600 mg/m² IV día 1
- Epirubicina 90 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de:

Paclitaxel 100 mg/m² mediante infusión IV semanal durante 8 semanas

FAC seguido de paclitaxel semanal

- 5-fluorouracilo 500 mg/m² IV días 1 y 8 o días 1 y 4
- Doxorubicina 50 mg/m² IV día 1

(o mediante 72 h de infusión continua)

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de:

- Paclitaxel 80 mg/m² mediante 1 h infusión IV semanal durante 12 semanas

La elección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el manejo de las toxicidades asociadas son algo complejos. A menudo es necesario modificar la dosis del medicamento y el programa de administración e iniciar intervenciones con tratamientos de soporte debido a las toxicidades esperadas y la variabilidad individual de cada paciente, antes del tratamiento, y a las comorbilidades. Por lo tanto, la administración óptima de agentes anticancerígenos requiere de un equipo de asistencia sanitaria con experiencia en su uso y en el manejo de las toxicidades asociadas en pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PROGRAMAS DE DOSIFICACIÓN COMBINADA PARA LA ENFERMEDAD HER2 POSITIVA: ~~PREFERRED REGIMENS~~

Quimioterapia AC seguido de T con trastuzumab^{11,^}

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de:

Paclitaxel 80 mg/m² mediante 1 h IV semanal durante 12 semanas

Con:

- Trastuzumab 4 mg/kg IV con primera dosis de paclitaxel

Seguido de:

- Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal hasta completar 1 año de tratamiento. Como alternativa, se puede usar trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días después de completar paclitaxel y dar para completar 1 año de tratamiento con trastuzumab.

Evaluar la fracción del eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes y durante el tratamiento.*

Quimioterapia AC seguido de T con trastuzumab[^] + pertuzumab[#]

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de:

- Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
- Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV
- Paclitaxel 80 mg/m² IV días 1, 8, y 15

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

- Trastuzumab 6 mg/kg IV, día 1

Ciclos cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

*Se desconoce la frecuencia óptima de la evaluación de FEVI durante el tratamiento adyuvante con trastuzumab. La etiqueta de la FDA recomienda mediciones de FEVI antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses durante el mismo.

[#]Pertuzumab es una opción únicamente en el contexto preoperatorio.

[^]Trastuzumab puede administrarse subcutáneamente o por vía intravenosa. Dosis subcutánea de 600 mg (dosis fija) cada 21 días hasta completar un año de tratamiento.

La elección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el manejo de las toxicidades asociadas son algo complejo. A menudo es necesario modificar la dosis del medicamento y el programa de administración e iniciar intervenciones de tratamientos de soporte complementario debido a las toxicidades esperadas y la variabilidad individual de cada paciente, antes del tratamiento, y a las comorbilidades. Por lo tanto, la administración óptima de agentes anticancerígenos requiere de un equipo de asistencia sanitaria con experiencia en su uso y en el manejo de las toxicidades asociadas en pacientes con cáncer.

Quimioterapia AC de dosis densa seguida de paclitaxel con trastuzumab^{12,^}

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 14 días durante 4 ciclos.

Seguido de:

- Paclitaxel 175 mg/m² mediante 3 h infusión IV día 1

Ciclos cada 14 días durante 4 ciclos.

Con:

- Trastuzumab 4 mg/kg IV con primera dosis de paclitaxel

Seguido de:

- Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal hasta completar 1 año de tratamiento. Como alternativa, se puede usar trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días después de completar paclitaxel y dar para completar 1 año de tratamiento con trastuzumab.

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

Quimioterapia TCH¹³

- Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- Carboplatino AUC 6 IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 6 ciclos.

Con:

- Trastuzumab 4 mg/kg IV semana 1[^]

Seguido de:

- Trastuzumab 2 mg/kg IV durante 17 semanas[^]

Seguido de:

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab O

- Trastuzumab 8 mg/kg IV semana 1[^]

Seguido de:

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

Quimioterapia TCH + pertuzumab^{14, #}

- Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV
- Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV

- Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
- Carboplatino AUC 6 IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 6 ciclos.

Seguido de:

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab[^]

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PROGRAMAS DE DOSIFICACIÓN COMBINADA PARA LA ENFERMEDAD HER2 POSITIVA: ~~OTHER REGIMENS~~

Quimioterapia AC seguido de docetaxel con trastuzumab^{13,^}

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
- Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de:

- Docetaxel 100 mg/m² IV día 1
- Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Con:

- Trastuzumab 4 mg/kg IV, semana 1

Seguido de:

- Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal durante 11 semanas

Seguido de:

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

Quimioterapia AC seguido de docetaxel con trastuzumab[^] y pertuzumab[#]

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
- Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de:

- Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
 - Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV
 - Docetaxel 75–100 mg/m² IV día 1
- Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de:

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

*Se desconoce la frecuencia óptima de la evaluación de FEVI durante el tratamiento adyuvante con trastuzumab. La etiqueta de la FDA recomienda mediciones de FEVI antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses durante el mismo.

[#]Pertuzumab es una opción únicamente en el contexto preoperatorio.

[^]Trastuzumab puede administrarse subcutáneamente o por vía intravenosa. Dosis subcutánea de 600 mg (dosis fija) cada 21 días hasta un año completo de tratamiento.

La elección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el manejo de las toxicidades asociadas son algo complejos. A menudo es necesario modificar la dosis del medicamento y el programa de administración e iniciar intervenciones con tratamiento de soporte complementario debido a las toxicidades esperadas y la variabilidad individual de cada paciente, antes del tratamiento, y a las comorbilidades. Por lo tanto, la administración óptima de agentes anticancerígenos requiere de un equipo de asistencia sanitaria con experiencia en su uso y en el manejo de las toxicidades asociadas en pacientes con cáncer.

Quimioterapia docetaxel/ciclofosfamida con trastuzumab^{15,^}

- Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
- Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Con:

- Trastuzumab 4 mg/kg IV, semana 1

Seguido de

- Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal durante 11 semanas

Seguido de

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab

O

- Trastuzumab 8 mg/kg IV, semana 1

Seguido de:

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

Quimioterapia FEC seguida de pertuzumab[#] trastuzumab[^] + docetaxel¹⁴

- Fluorouracilo 500 mg/m² IV día 1
 - Epirubicina 100 mg/m² IV día 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
- Ciclos cada 21 días durante 3 ciclos.

Seguido de:

- Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
- Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV

- Docetaxel 75–100 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 3 ciclos.

Seguido de:

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PROGRAMAS DE DOSIFICACIÓN COMBINADA PARA LA ENFERMEDAD HER2 POSITIVA: (continúa)

Quimioterapia FEC seguida de pertuzumab[#] trastuzumab[^] + paclitaxel

- Fluorouracilo 500 mg/m² IV día 1
- Epirubicina 100 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 3 ciclos.

Seguido de:

- Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
- Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV
- Paclitaxel 80 mg/m² IV días 1, 8, y 15

Ciclos cada 21 días durante 3 ciclos.

Seguido de:

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

Paclitaxel + trastuzumab^{16,^}

- Paclitaxel 80 mg/m² IV semanal durante 12 semanas

Con:

- Trastuzumab 4 mg/kg IV con primera dosis de paclitaxel

Seguido de:

- Trastuzumab 2 mg/kg IV semanal hasta completar 1 año de tratamiento. Como alternativa, se puede usar trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días después de completar paclitaxel y dar para completar 1 año de tratamiento con trastuzumab.

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

Pertuzumab[#] + trastuzumab[^] + docetaxel seguido de quimioterapia FEC¹⁷

Terapia neoadyuvante:

- Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
- Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV
- Docetaxel 75–100 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de terapia adyuvante

- Fluorouracilo 600 mg/m² IV día 1
- Epirubicina 90 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 3 ciclos.

Seguido de:

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

Pertuzumab[#] + trastuzumab[^] + paclitaxel seguido de quimioterapia FEC

Terapia neoadyuvante:

- Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
- Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV
- Paclitaxel 80 mg/m² IV días 1, 8, y 15

Ciclos cada 21 días durante 4 ciclos.

Seguido de terapia adyuvante

- Fluorouracilo 600 mg/m² IV día 1
- Epirubicina 90 mg/m² IV día 1
- Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1

Ciclos cada 21 días durante 3 ciclos.

Seguido de:

- Trastuzumab 6 mg/kg IV cada 21 días hasta completar un año de tratamiento con trastuzumab

Evaluar FEVI antes y durante el tratamiento.*

*Se desconoce la frecuencia óptima de la evaluación de FEVI durante el tratamiento adyuvante con trastuzumab. La etiqueta de la FDA recomienda mediciones de FEVI antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses durante el mismo.

[#]Pertuzumab es una opción únicamente en el contexto preoperatorio.

[^]Trastuzumab puede administrarse subcutáneamente o por vía intravenosa. Dosis subcutánea de 600 mg (dosis fija) cada 21 días hasta un año completo de tratamiento.

La elección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y el manejo de las toxicidades asociadas son algo complejo. A menudo es necesario modificar la dosis del medicamento y el programa de administración e iniciar intervenciones con tratamiento de soporte complementario debido a las toxicidades esperadas y la variabilidad individual de cada paciente, antes del tratamiento, y a las comorbilidades. Por lo tanto, la administración óptima de agentes anticancerígenos requiere de un equipo de asistencia sanitaria con experiencia en su uso y en el manejo de las toxicidades asociadas en pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

**REFERENCIAS PARA LOS REGÍMENES DE TERAPIA ADYUVANTE/PREOPERATORIA**

- ¹Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
- ²Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183.
- ³Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
- ⁴Martin, Pienkowski T, Mackey J, et al: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:22.
- ⁵Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al: Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998;9:489-93.
- ⁶von Minckwitz G1, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2676-85.
- ⁷Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;258:1663-1671.
- ⁸Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al: Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3103-3110.
- ⁹Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 001 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:5664-5671.
- ¹⁰Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805-814.
- ¹¹Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
- ¹²Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al: The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu over-expressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1216-22.
- ¹³Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
- ¹⁴Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284.
- ¹⁵Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:1121-8.
- ¹⁶Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2016;372:134-141.
- ¹⁷Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
- ^ASubcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: updated results from the phase III HannaH study. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, Melichar B, Pivot X, Hillenbach C, Stroyakovskiy D, Lum BL, Elliott R, Weber HA, Ismael G. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):320-5

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

**PRINCIPIOS DE LA TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA**

- Ensayos aleatorizados aportan resultados similares a largo plazo cuando las pacientes reciben el mismo tratamiento de forma preoperatoria y cuando lo reciben de forma postoperatoria.¹
- La terapia sistémica preoperatoria puede convertir tumores inoperables quirúrgicamente en operables y ofrece posibles beneficios a pacientes con cáncer de mama operable. Lo que es más importante, la terapia sistémica preoperatoria puede mejorar las tasas de idoneidad para la terapia conservadora de la mama y ofrece la oportunidad de observar la respuesta clínica y patológica a la terapia sistémica en una paciente individual.
- La respuesta patológica completa (RPC) a la terapia sistémica preoperatoria está asociada con tasas extremadamente favorables de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global, especialmente en situaciones en que el tratamiento se administra de forma preoperatoria. La correlación entre respuesta patológica y resultados a largo plazo es mayor en el cáncer de mama triple negativo (CMTN), algo menor para la enfermedad HER2+ y menor para la enfermedad RE+.^{2,3}
- Algunos regímenes de quimioterapia tienen actividad en el marco preoperatorio. En general, los regímenes de quimioterapia recomendados en el marco adyuvante pueden considerarse en el marco preoperatorio. [Ver Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\)](#).
- En pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos puede considerarse la administración de terapia endocrina solo (inhibidor de la aromatasas [preferible para mujeres postmenopáusicas; administrado con supresión ovárica en mujeres premenopáusicas] o tamoxifeno).
- Las pacientes con tumores HER2 positivos deben ser tratadas con terapia sistémica preoperatoria que incluya trastuzumab durante al menos 9 semanas de la terapia preoperatoria. Un régimen con pertuzumab puede administrarse de forma preoperatoria a pacientes con cáncer de mama en fase temprana HER2 positivo, mayor o igual a T2 o mayor o igual a N1. [Ver Regímenes de terapia preoperatoria/adyuvante \(BINV-K\)](#).
- Algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de recidiva locorregional en pacientes que recibieron terapia sistémica preoperatoria en comparación con quienes recibieron terapia sistémica adyuvante postoperatoria.⁴ Este aumento del riesgo de recaída locorregional se ha atribuido a la administración poco óptima de la terapia local definitiva en pacientes tratadas en el marco preoperatorio.
- No todas las pacientes son candidatas adecuadas para la terapia sistémica preoperatoria. Resulta fundamental realizar una estadificación clínica basal con precisión antes de iniciar la terapia sistémica preoperatoria. [Ver Terapia sistémica preoperatoria: Evaluación mamaria y axilar \(BINV-11\)](#)
- En la elección de la terapia preoperatoria, todos los tratamientos deben administrarse antes de la cirugía. La respuesta del tumor debe ser evaluada de forma rutinaria mediante examen clínico durante la administración de la terapia preoperatoria. Las pacientes con cáncer de mama operable que experimenten una progresión de la enfermedad durante la administración de la terapia sistémica preoperatoria deberían someterse rápidamente a cirugía. Deben aplicarse los principios de la terapia locorregional de la misma manera que en pacientes tratadas con terapia sistémica adyuvante.

¹Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008 Feb 10;26(5):778-85.²von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012 May 20;30(15):1796-804.³Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014 Jul 12;384(9938):164-72.⁴Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005 Feb 2;97(3):188-94.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRINCIPIOS DE LA TERAPIA SISTÉMICA PREOPERATORIA

Beneficios conocidos de la terapia sistémica preoperatoria:

- Facilita la conservación de la mama
- Puede convertir tumores inoperables en operables.
- Ofrece importante información pronóstica a nivel de la paciente individual basándose en la respuesta a la terapia, especialmente en pacientes con cáncer de mama triple negativo y HER2 positivo
- Concede tiempo para la realización de pruebas genéticas
- Concede tiempo para planificar la reconstrucción de la mama en pacientes que escogen mastectomía

Oportunidades:

- Puede permitir solo la biopsia del ganglio centinela si una axila positiva desaparece con el tratamiento
- Puede ofrecer la oportunidad de modificar el tratamiento sistémico si no hay respuesta a la terapia preoperatoria o progresión de la enfermedad
- Puede permitir la adición de tratamientos adyuvantes en pacientes con una mala respuesta
- Puede permitir una menor radioterapia postoperatoria o menos radioterapia si se elimina la enfermedad de los ganglios axilares
- Excelente plataforma de investigación para comprobar terapias novedosas y biomarcadores predictivos

Precauciones:

- Posible sobretratamiento con terapia sistémica si se sobrestima el estadio clínico
- Posible infratratamiento locorregional con radioterapia si se subestima el estadio clínico
- Posibilidad de progresión de la enfermedad durante la terapia sistémica preoperatoria

Candidatas para la terapia sistémica preoperatoria

- Pacientes con cáncer de mama inoperable:
 - ▶ Cáncer de mama inflamatorio
 - ▶ Enfermedad ganglionar axilar N2
 - ▶ Enfermedad ganglionar en N3
 - ▶ Tumores T4
- Pacientes con cáncer de mama operable:
 - ▶ Tumor primario grande en relación con el tamaño de la mama en un paciente que desea conservar la mama

Pacientes no aptas para la terapia sistémica preoperatoria

- Pacientes con enfermedad extensa in situ si el alcance del carcinoma invasivo no está bien definido
- Pacientes con un alcance del tumor poco delimitado de forma preoperatoria
- Pacientes con tumores no palpables o clínicamente no evaluables

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



DEFINICIÓN DE MENOPAUSIA

Los ensayos clínicos del cáncer de mama han utilizado múltiples definiciones de menopausia. Generalmente la menopausia se conoce como el cese permanente de la menstruación y, tal y como se emplea el término en el manejo del cáncer de mama, incluye un descenso profundo y permanente de la síntesis de estrógenos en los ovarios. Los criterios razonables para determinar la menopausia incluyen cualquiera de los siguientes:

- Ooforectomía bilateral previa
- Edad ≥ 60 años
- Edad < 60 años y con amenorrea durante 12 meses o más en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica y hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol en el rango postmenopáusico
- Si está tomando tamoxifeno o toremifeno y tiene edad < 60 años, entonces nivel de FSH y estradiol en plasma en rangos postmenopáusicos

No es posible asignar un estado menopáusico a mujeres que están recibiendo un agonista o antagonista de GnRH. En mujeres premenopáusicas al inicio de la quimioterapia adyuvante, la amenorrea no es un indicador fiable del estado menopáusico ya que la función ovárica puede permanecer intacta o reiniciarse a pesar de la anovulación/amenorrea después de la quimioterapia. Las mujeres con amenorrea inducida por la terapia necesitan la ooforectomía o una medición en serie de la FSH y/o el estradiol para garantizar el estado postmenopáusico si se considera el uso de inhibidores de la aromatasa como componente de la terapia endocrina.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TERAPIA ENDOCRINA PARA RECIDIVA O ENFERMEDAD EN ESTADIO IV

Pacientes premenopáusicas

- **Moduladores RE selectivos o supresión/ablación ovárica más terapia endocrina como en mujeres postmenopáusicas.**

Pacientes postmenopáusicas

- **Inhibidor de la aromatasa no esteroideo (anastrozol, letrozol)**
- **Inhibidor de la aromatasa esteroideo (exemestano)**
- **Exemestano + everolimus¹**
- ~~Palbociclib + letrozole²~~
- ~~Palbociclib + fulvestrant (category 1)³~~
- **Fulvestrant⁴**
- ~~Tamoxifeno or toremifene~~
- **Acetato de megestrol**
- **Fluoximesterona**
- **Etinilestradiol**

¹Se puede considerar una combinación de exemestano con everolimus en pacientes que cumplen los criterios de inclusión para el estudio BOLERO-2 (con progresión en un plazo de 12 meses o con inhibidor de la aromatasa no esteroideo o en cualquier momento con tamoxifeno).

~~²Palbociclib in combination with letrozole may be considered as a treatment option for first-line therapy for postmenopausal patients with hormone receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer.~~

~~³For postmenopausal women or premenopausal women receiving ovarian suppression with an LHRH agonist, with hormone receptor positive and HER2-negative metastatic breast cancer that has progressed on endocrine therapy~~

⁴Un estudio único (S0226) en mujeres con cáncer de mama de receptor hormonal positivo y sin quimioterapia, terapia biológica o terapia endocrina previas en enfermedad metastásica demostró que la adición de fulvestrant a anastrozol resultaba en una prolongación del tiempo hasta progresión. Un análisis de subgrupos sugiere que las pacientes sin tamoxifeno previo adyuvante y más de 10 años desde el diagnóstico experimentaban el mayor beneficio. Dos estudios de diseño similar (FACT y SOFEA) no demostraron ventaja alguna en el tiempo hasta progresión con la adición de fulvestrant a anastrozol.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PARA RECIDIVA O CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO¹

Agentes únicos preferidos:

Antraciclinas

- Doxorubicina
- Epirubicina
- Doxorubicina liposomal pegilada

Taxanos

- Paclitaxel unido a albúmina
- Docetaxel
- Paclitaxel

Antimetabolitos

- Capecitabina
- Gemcitabina

Otros inhibidores microtubulares

- Vinorelbina (IV u oral)
- Eribulina

Otros agentes únicos:

- Ciclofosfamida
- Carboplatino
- Docetaxel
- ~~Albumin-bound paclitaxel~~
- Cisplatino
- Epirubicin
- Ixabepilone

Combinaciones de quimioterapia:

- CAF/FAC (ciclofosfamida/doxorubicina/fluorouracilo)
- FEC (fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfamida)
- AC (doxorubicina/ciclofosfamida)
- EC (epirubicina/ciclofosfamida)
- CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo)
- Docetaxel/capecitabina
- GT (gemcitabina/paclitaxel)
- Gemcitabina/carboplatino
- Capecitabina/bevacizumab
- Paclitaxel/bevacizumab²

Agentes de primera línea preferidos para la enfermedad HER2 positiva:

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (categoría 1)⁵
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel⁵

Otros agentes para la enfermedad HER2 positiva:

- Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1)
- Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatino
- Trastuzumab + docetaxel
- Trastuzumab + vinorelbina
- Trastuzumab + capecitabina

Agentes para la enfermedad HER2 positiva expuesta a trastuzumab:

- Lapatinib + capecitabina
- Trastuzumab + capecitabina
- Trastuzumab + lapatinib (sin terapia citotóxica)
- Trastuzumab + otros agentes^{3,4,5}

¹No existen pruebas concluyentes de que los regímenes de combinación sean mejores que los agentes únicos secuenciales.

²Ensayos clínicos aleatorios del cáncer de mama metastásico documentan que la adición de bevacizumab a algunos agentes de primera o segunda línea mejora modestly moderadamente el tiempo hasta la progresión de la enfermedad pero no mejora la supervivencia global. El impacto sobre el tiempo hasta la progresión puede variar de un agente citotóxico a otro y parece ser mayor con bevacizumab combinado con paclitaxel semanal.

³El trastuzumab administrado en combinación con una antraciclina está asociado con una toxicidad cardiaca significativa. Debe evitarse el uso simultáneo de trastuzumab y pertuzumab con una antraciclina.

⁴Trastuzumab puede combinarse de forma segura con todos los agentes preferidos no basados en antraciclinas y con otros agentes únicos enumerados anteriormente para las recidivas o el cáncer de mama metastásico.

⁵Las pacientes tratadas anteriormente con quimioterapia más trastuzumab ~~in the absence of pertuzumab~~ en el marco metastásico pueden ser consideradas para ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) ~~one line of therapy including both trastuzumab plus pertuzumab in combination with or without cytotoxic therapy (such as vinorelbine or taxane)~~. Se requieren más estudios para determinar la estrategia secuencial ideal para la terapia anti HER2.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PROGRAMAS DE DOSIFICACIÓN DE LOS REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PARA RECIDIVA O CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Agentes únicos preferidos:

Antraciclinas:

Doxorubicina

- 60–75 mg/m² IV día 1, ciclos cada 21 días¹
- o
- 20 mg/m² IV día 1 semanalmente²

Epirubicina¹⁸

- 60–90 mg/m² IV día 1
- Ciclo cada 21 días.

Doxorubicina liposomal pegilada encapsulada³

- 50 mg/m² IV día 1
- Ciclo cada 28 días.

Taxanos:

Paclitaxel

- 175 mg/m² IV día 1
- Ciclo cada 21 días.⁴
- o
- 80 mg/m² IV día 1 semanalmente⁵

Paclitaxel unido a albúmina

- 100 mg/m² o 125 mg/m² IV días 1, 8, y 15
- Ciclo cada 28 días.^{15,16}
- o
- 260 mg/m² IV
- Ciclo cada 21 días.¹⁵

Docetaxel^{12,13}

- 60–100 mg/m² IV día 1
- Ciclo cada 21 días.
- o
- 35 mg/m² IV semanal durante 6 semanas seguido de un descanso de 2 semanas y repetir¹⁴

Antimetabolitos:

Capecitabina⁶

- 1000–1250 mg/m² dos veces al día por vía oral, los días 1–14
- Ciclo cada 21 días.

Gemcitabina⁷

- 800–1200 mg/m² IV días 1, 8, y 15
- Ciclo cada 28 días.

Otros inhibidores de los microtúbulos:

Vinorelbina⁸

- 25 mg/m² IV día 1 semanalmente
- o
- 60–80 mg/m² por vía oral en días 1 y 8 ^^
- Ciclo cada 21 días.

Eribulina⁹

- 1,4 mg/m² IV días 1 y 8
- Ciclo cada 21 días.

Otros agentes únicos:

Ciclofosfamida¹⁰

- 50 mg por vía oral diariamente en días 1–21
- Ciclo cada 28 días.

Carboplatino¹¹

- AUC 6 IV en día 1
- Ciclo cada 21–28 días.

~~Docetaxel^{12,13}~~

- ~~• 60–100 mg/m² IV day 1~~
- ~~Cycled every 21 days.~~
- ~~or~~
- ~~• 35 mg/m² IV weekly for 6 wks followed by a 2-week rest, then repeat¹⁴~~

~~Albumin-bound paclitaxel~~

- ~~• 100 mg/m² or 125 mg/m² IV days 1, 8, and 15~~
- ~~Cycled every 28 days.^{15,16}~~
- ~~or~~
- ~~• 260 mg/m² IV~~
- ~~Cycled every 21 days.¹⁵~~

Cisplatino¹⁷

- 75 mg/m² IV en día 1
- Ciclo cada 21 días.

~~Epirubicin¹⁸~~

- ~~• 60–90 mg/m² IV day 1~~
- ~~Cycled every 21 days.~~

~~Ixabepilone¹⁹~~

- ~~• 40 mg/m² IV day 1~~
- ~~Cycled every 21 days.~~

La elección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y la gestión de las toxicidades asociadas son algo complejo. A menudo es necesario modificar la dosis del medicamento y el programa de administración e iniciar intervenciones de tratamiento complementario debido a las toxicidades esperadas y la variabilidad individual de cada paciente, antes del tratamiento, y a las comorbilidades. Por lo tanto, la administración óptima de agentes anticancerígenos requiere de un equipo de asistencia sanitaria con experiencia en su uso y en la gestión de las toxicidades asociadas en pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PROGRAMAS DE DOSIFICACIÓN DE LOS REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PARA RECIDIVA O CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Combinaciones de quimioterapia:

Quimioterapia CAF²⁰

- ~~• Cyclophosphamide 100 mg/m² PO days 1-14~~
 - ~~• Doxorubicin 30 mg/m² IV days 1 & 8~~
 - ~~• 5-fluorouracil 500 mg/m² IV days 1 & 8~~
~~Cycled every 28 days.~~
 - Cyclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - 5-Fluorouracilo 600 mg/m² IV día 1
- Ciclo cada 21 días.**

~~FAC chemotherapy²¹~~

- ~~• 5-fluorouracil 500 mg/m² IV days 1 & 8 or days 1 & 4~~
- ~~• Doxorubicin 50 mg/m² IV day 1~~
~~(or by 72-h continuous infusion)~~
- ~~• Cyclophosphamide 500 mg/m² IV day 1~~
~~Cycled every 21 days.~~

Quimioterapia FEC²²

- ~~• Cyclophosphamide 400 mg/m² IV days 1 & 8~~
 - ~~• Epirubicin 50 mg/m² IV days 1 & 8~~
 - ~~• 5-fluorouracil 500 mg/m² IV days 1 & 8~~
~~Cycled every 28 days.~~
 - Cyclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - Epirubicina 60-100 mg/m² IV día 1
 - 5-Fluorouracilo 600 mg/m² IV día.
- Ciclo cada 28 días.##

Quimioterapia AC²³

- Doxorubicina 60 mg/m² IV día 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
- Ciclo cada 21 días.

Quimioterapia EC²⁴

- Epirubicina 75 mg/m² IV día 1
 - Ciclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
- Ciclo cada 21 días.

Quimioterapia CMF²⁵

- Ciclofosfamida 100 mg/m² por vía oral días 1-14
 - Metotrexato 40 mg/m² IV días 1 y 8
 - 5-fluorouracilo 600 mg/m² IV días 1 y 8
- Ciclo cada 28 días.
- O
- Cyclofosfamida 600 mg/m² IV día 1
 - Metotrexato 40-60 mg/m² IV día 1
 - 5-Fluorouracilo 600 mg/m² IV día 1
- Ciclo cada 21 días.***

Quimioterapia Docetaxel/capecitabina²⁶

- Docetaxel 75 mg/m² IV día 1
 - Capecitabina 950 mg/m² dos veces al día por vía oral los días 1-14
- Ciclo cada 21 días.

Quimioterapia GT²⁷

- Paclitaxel 175 mg/m² IV día 1
 - Gemcitabina 1250 mg/m² IV días 1 y 8 (después de paclitaxel en día 1)
- Ciclo cada 21 días.

Gemcitabina/carboplatino²⁸

- Gemcitabina 1000 mg/m² en días 1 y 8
 - Carboplatino AUC 2 IV en días 1 y 8
- Ciclo cada 21 días.

Paclitaxel más bevacizumab²⁹

- Paclitaxel 90 mg/m² mediante 1 h IV en días 1, 8 y 15
 - Bevacizumab 10 mg/kg IV días 1 y 15
- Ciclo cada 28 días.

La elección, dosificación y administración de agentes anticancerígenos y la gestión de las toxicidades asociadas son algo complejo. A menudo es necesario modificar la dosis del medicamento y el programa de administración e iniciar intervenciones de tratamiento complementario debido a las toxicidades esperadas y la variabilidad individual de cada paciente, antes del tratamiento, y a las comorbilidades. Por lo tanto, la administración óptima de agentes anticancerígenos requiere de un equipo de asistencia sanitaria con experiencia en su uso y en la gestión de las toxicidades asociadas en pacientes con cáncer.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PROGRAMAS DE DOSIFICACIÓN DE LOS REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PARA RECIDIVA HER2 POSITIVA O CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Agentes de primera línea preferidos para la enfermedad HER2 positiva:

Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel³⁰

- Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV
- Trastuzumab 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV

- - ▶ **600 mg (dosis fija) subcutáneamente hasta un año completo de tratamiento**

- Docetaxel 75–100 mg/m² IV día 1

Ciclo cada 21 días.

Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel³¹

- Pertuzumab 840 mg IV día 1 seguido de 420 mg IV en ciclo cada 21 días

Trastuzumab

- ▶ 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal

-

- ▶ 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV cada 21 días³³

-

- ▶ **600 mg (dosis fija) subcutáneamente hasta un año completo de tratamiento.**

- Paclitaxel 80 mg/m² IV día 1 semanalmente³¹

-

- Paclitaxel 175 mg/m² día 1, ciclo cada 21 días

Otros agentes para la enfermedad HER2 positiva:

Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1)⁴³

- 3,6 mg/kg IV, día 1

Ciclo cada 21 días.

Paclitaxel/carboplatino + trastuzumab³²

- Carboplatino AUC 6 IV día 1

- Paclitaxel 175 mg/m² IV día 1

Ciclo cada 21 días.

Trastuzumab

- ▶ 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal

-

- ▶ 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV cada 21 días³³

-

- ▶ **600 mg (dosis fija) subcutáneamente hasta un año completo de tratamiento.**

paclitaxel/carboplatino + trastuzumab semanalmente³⁴

- Paclitaxel 80 mg/m² IV días 1, 8, y 15

- Carboplatino AUC 2 IV en días 1, 8 y 15

Ciclo cada 28 días.

Trastuzumab

- ▶ 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal

-

- ▶ 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV cada 21 días³³

-

- ▶ **600 mg (dosis fija) subcutáneamente hasta un año completo de tratamiento.**

Trastuzumab + paclitaxel

Paclitaxel

- ▶ 175 mg/m² IV día 1, ciclos cada 21 días³⁵

-

- ▶ 80–90 mg/m² IV día 1 semanalmente³⁶

Trastuzumab

- ▶ 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal

-

- ▶ 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV cada 21 días³³

-

- ▶ **600 mg (dosis fija) subcutáneamente hasta un año completo de tratamiento.**

Trastuzumab + docetaxel

Docetaxel

- ▶ 80–100 mg/m² IV día 1, ciclos cada 21 días³⁷

-

- ▶ 35 mg/m² IV días 1, 8, y 15 semanalmente³⁸

Trastuzumab

- ▶ 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal

-

- ▶ 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV cada 21 días³³

-

- ▶ **600 mg (dosis fija) subcutáneamente hasta un año completo de tratamiento.**

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PROGRAMAS DE DOSIFICACIÓN DE LOS REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PARA RECIDIVA HER2 POSITIVA O CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Trastuzumab + vinorelbina³⁹

- Vinorelbina

- ▶ 25 mg/m² IV día 1 semanalmente
-
- ▶ 30–35 mg/m² IV días 1 y 8

Ciclo cada 21 días.

- Trastuzumab

- ▶ 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal
-
- ▶ 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV cada 21 días³³
-
- ▶ **600 mg (dosis fija) subcutáneamente cada 21 días hasta un año completo de tratamiento.**

Trastuzumab + capecitabina⁴¹

- Capecitabina 1000–1250 mg/m² dos veces al día por vía oral, ciclo cada 21 días

- Trastuzumab

- ▶ 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal^{35,42}
-
- ▶ 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV cada 21 días³³
-
- ▶ **600 mg (dosis fija) subcutáneamente cada 21 días hasta un año completo de tratamiento.**

Lapatinib + capecitabina⁴⁴

- Lapatinib 1250 mg por vía oral diariamente los días 1–21
- Capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día por vía oral los días 1–14

Ciclo cada 21 días.

Trastuzumab + capecitabina⁴⁵

- Capecitabina 1000–1250 mg/m² dos veces al día por vía oral, los días 1–14

Ciclo cada 21 días.

- Trastuzumab

- ▶ 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal^{35,42}
-
- ▶ 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV cada 21 días³³
-
- ▶ **600 mg (dosis fija) subcutáneamente cada 21 días hasta un año completo de tratamiento.**

Trastuzumab + lapatinib⁴⁶

- Lapatinib 1000 mg cada día por vía oral

- Trastuzumab

- ▶ 4 mg/kg IV día 1 seguido de 2 mg/kg IV semanal
-
- ▶ 8 mg/kg IV día 1 seguido de 6 mg/kg IV cada 21 días³³
-
- ▶ **600 mg (dosis fija) subcutáneamente hasta un año completo de tratamiento.**

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

**REFERENCIAS**

- ¹Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354.
- ²Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44.
- ³O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449.
- ⁴Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2575-2581.
- ⁵Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223.
- ⁶Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-2161.
- ⁷Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:11-14.
- ⁸Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2267-2272.
- ⁹Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923.
- ¹⁰Licchetta A, Correale P, Migali C, et al. Oral metronomic chemo-hormonal-therapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide and megestrol acetate. *J Chemother* 2010;22(3):201-4.
- ¹¹Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2016 June 10;33(17):1902-9 doi:10.1200/JCO.2014.57.6660.Epub 2016 Apr 6.
- ¹²Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26:1-6.
- ¹³Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4963-70.
- ¹⁴Rivera E, Mejia JA, Arun BJ, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2008 Apr 1;112(7):1455-61.
- ¹⁵Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803.
- ¹⁶Gradishar W, Dimitry K, Sergey C, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3611-9.
- ¹⁷Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1145-53.
- ¹⁸Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146-1155.
- ¹⁹Perez E, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3407-14.
- ²⁰Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 1978;41:1649-1657.
- ~~²¹Hortobagyi GN, Cuttner JJ, Blumenschein GR, et al. Combination chemioimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG. *Cancer* 1979;43:1225-33.~~
- ~~²²Aekland SP, Anton A, Breitbach GP, et al. Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *J Clin Oncol* 2001;19:943-953.~~
- ~~²³Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 968-75.~~

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

**REFERENCIAS**

- ~~24~~ Langley RE, Carmichel J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330.
- ~~25~~ Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-410.
- 26 Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardanavis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 21:48(2010).
- 27 Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3950-7.
- 28 O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl_15):Abstract 1007.
- 29 Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-2676.
- 30 Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
- 31 Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. *Cancer Research* 2012;72:Abstract P5-18-20.
- 32 Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-2792.
- 33 Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003;21:3965-3971.
- 34 Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer* 2005;6:425-432.
- 35 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
- 36 Seidman A, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649.
- 37 Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
- 38 Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-1808.
- 39 Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-972.
- 40 Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-271.
- 41 von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006.
- 42 Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648.
- 43 Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [supplementary appendix available online]. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791.
- 44 Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
- 45 Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858.
- 46 Blackwell KL, Burstein H, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124-30.
- ^^ Freyer G et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):35-40. Epub 2003 Jan 1.2. Bartsch R et al. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 May;57(5):554-8. Epub 2005 Aug 23.3. Baweja M et al. *Ann Oncol*. 2006 Apr;17(4):623-9. Epub 2006 Mar 6
- ** Budman Dr, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *The cancer & leukemia group B. J. Nat Cancer Inst* 1998;90:1205-1211
- ## Brufman G, et al. Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m2 vs 50 mg/m2) in the FEC regimen significantly increase response rates. An international randomized phase III in metastatic breast cancer. *The Epirubicin High Dose (HEPI 010) Study Group. Ann Oncol* 1997;8:155-162.
- "" Weiss RB, et al. Adjuvant chemotherapy after conservative surgery plus irradiation versus modified radical mastectomy. *Analysis of drug dosing and toxicity. Am J Med* 1987;83:455-463.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRINCIPIOS DE MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Es importante monitorizar los síntomas y la carga del cáncer en las pacientes durante el tratamiento del cáncer de mama metastásico a fin de determinar si el tratamiento está aportando beneficios y si la paciente presenta toxicidad por una terapia ineficaz.

Componentes de la monitorización:

La monitorización incluye una evaluación periódica de varias combinaciones de síntomas, exámenes físicos, pruebas de laboratorio rutinarias, estudios por imagen y biomarcadores sanguíneos, si corresponde. Los resultados de la monitorización suelen clasificarse como respuesta, respuesta continuada al tratamiento, enfermedad estable, incertidumbre con respecto al estado de la enfermedad, o progresión de la enfermedad. El facultativo suele tener que evaluar y sopesar muchos tipos distintos de información a fin de valorar si se está controlando la enfermedad y la toxicidad del tratamiento es aceptable. En ocasiones esta información puede ser contradictoria.

Definición de progresión de la enfermedad:

Se requieren pruebas inequívocas de la progresión de la enfermedad a través de uno o más de los siguientes factores para establecer la progresión de la enfermedad, ya sea por una terapia ineficaz o por la resistencia adquirida de la enfermedad a una terapia empleada. La progresión de la enfermedad puede identificarse mediante la demostración de crecimiento o empeoramiento de la enfermedad en ubicaciones conocidas anteriormente y/o la aparición de nuevos focos metastásicos.

- Los hallazgos pertinentes para la progresión de la enfermedad incluyen:
 - ▶ Empeoramiento de síntomas como el dolor o la disnea
 - ▶ Pruebas de empeoramiento o enfermedad nueva en un examen físico
 - ▶ Empeoramiento del estado funcional
 - ▶ Pérdida de peso inexplicable
 - ▶ Aumento de fosfatasa alcalina, ALT, AST o bilirrubina
 - ▶ Hipercalcemia
 - ▶ Anomalía radiográfica nueva o aumento del tamaño de la anomalía radiográfica preexistente
 - ▶ Nuevas áreas de anomalía en imágenes funcionales (p.ej. escáner óseo, PET/TC)
 - ▶ Aumento de los marcadores tumorales (p.ej. CEA, CA15-3, CA27.29)¹

¹El aumento de los marcadores tumorales (p.ej. CEA, CA15-3, CA27.29) es pertinente en la progresión del tumor, pero también se ha observado en el marco de una enfermedad que está respondiendo al tratamiento. Un aumento aislado de los marcadores tumorales rara vez debe utilizarse para manifestar la progresión de la enfermedad. Suele ser difícil evaluar los cambios en las lesiones óseas en radiografías simples o transversales o en gammagrafías óseas. Por estos motivos, los síntomas de la paciente y los marcadores tumorales en suero pueden resultar más útiles para pacientes con enfermedad ósea dominante metastásica.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRINCIPIOS DE MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El uso de criterios objetivos para establecer respuesta/estabilidad/progresión:

- Las evaluaciones más precisas de la actividad de la enfermedad suelen producirse cuando se repiten estudios previamente anómalos de forma serial y regular. En general, debería utilizarse el mismo método de evaluación con el paso del tiempo (p.ej. una anomalía hallada en una TC de tórax debe monitorizarse generalmente con TC de tórax de repetición).
- Es habitual y cabe esperar que se produzcan variaciones clínicamente no importantes en la medición de las anomalías mediante estudios seriados. Por lo tanto, se recomienda el uso de criterios objetivos y ampliamente aceptados para establecer respuesta, estabilidad y progresión de la enfermedad. Estos sistemas incluyen las guías sobre los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) (Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247) y los criterios de la OMS (Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, and Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214).
- Los estudios de imágenes funcionales, como las gammagrafías óseas y las PET, son particularmente complejos a la hora de evaluar la respuesta. En el caso de las gammagrafías óseas, una enfermedad que responde al tratamiento puede producir un destello o mayor actividad en la gammagrafía, lo que podría malinterpretarse como una progresión de la enfermedad, especialmente en la primera gammagrafía de seguimiento después de iniciar una terapia nueva. Las PET también suponen un reto, ya que no existe un conjunto reproducible, validado y ampliamente aceptado de estándares para evaluar la actividad de la enfermedad.

[Continúa en página siguiente](#)

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRINCIPIOS DE MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Frecuencia de la monitorización:

La frecuencia óptima de las pruebas de repetición no está clara y se basa principalmente en las estrategias de monitorización utilizadas en los ensayos clínicos del cáncer de mama. La frecuencia de la monitorización debe equilibrar la necesidad de detectar la progresión de la enfermedad, evitar la toxicidad innecesaria de cualquier terapia ineficaz, el uso de recursos y determinar el coste. La siguiente tabla ofrece orientación y debe modificarse para cada paciente basándose en las ubicaciones de la enfermedad, la biología de la enfermedad y el tiempo que lleva en tratamiento. Se debe llevar a cabo una reevaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con señales o síntomas nuevos o de empeoramiento de la enfermedad, independientemente del intervalo de tiempo transcurrido desde los estudios anteriores.

Sugerencia de intervalos de seguimiento para pacientes con enfermedad metastásica¹

	Referencia antes de terapia nueva	Quimioterapia	Terapia endocrina:	Reestadificación si existe preocupación por progresión de la enfermedad
Valoración de los síntomas	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1–3 meses	Sí
Examen físico	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1–3 meses	Sí
Estado funcional	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1–3 meses	Sí
Peso	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1–3 meses	Sí
Pruebas de función hepática, hemograma completo	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1–3 meses	Sí
TC tórax/abdomen/pelvis	Sí	Cada 2–4 ciclos	Cada 2-6 meses	Sí
Escáner óseo	Sí	Cada 4 ciclos	Cada 4-6 meses	Sí
PET/TC	Opcional	Desconocido	Desconocido	Opcional
Marcadores tumorales	Opcional	Opcional	Opcional	Opcional

¹En pacientes que padecen una enfermedad estable a largo plazo se puede reducir la frecuencia de monitorización.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRESENTACIÓN CLÍNICA

Sospecha clínica de tumor filoides:

- Masa palpable
- Crecimiento rápido
- Gran tamaño (>3 cm)
- Pruebas por imagen con ecografía sugieren fibroadenoma excepto por tamaño y/o historial de crecimiento

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- Historia y examen físico
- Ecografía
- Mamografía a mujeres ≥30 y

RESULTADOS

Biopsia por escisión^b

Fibroadenoma

El tumor filoides incluye los tumores benignos, de bajo potencial de malignidad y malignos

Cáncer invasivo o in situ

Biopsia central con aguja^a

Fibroadenoma o indeterminado

El tumor filoides incluye los tumores benignos, de bajo potencial de malignidad y malignos

Cáncer invasivo o in situ

TRATAMIENTO

Observación

Escisión extensa^c sin estadificación axilar^d

Ver guías apropiadas

Biopsia por escisión^b → Ver hallazgos anteriores

Escisión extensa^c sin estadificación axilar^d

Ver guías apropiadas

^aEn algunos casos, la PAAF o la biopsia central pueden no distinguir un fibroadenoma de un tumor filoides. La precisión de una biopsia central para el diagnóstico del tumor filoides es superior que la de la biopsia PAAF, pero ni la biopsia central ni la PAAF pueden diferenciar siempre los tumores filoides de los fibroadenomas. En los casos en que exista sospecha clínica de tumor filoides, puede hacer falta una escisión de la lesión para realizar la clasificación patológica definitiva.

^bLa biopsia por escisión incluye la retirada completa de la masa, pero sin intención de obtener márgenes quirúrgicos.

^cPor escisión amplia se entiende una escisión sin intención de obtener márgenes quirúrgicos ≥1 cm. Unos márgenes quirúrgicos estrechos están asociados con mayor riesgo de recidiva local, pero no son una indicación absoluta de mastectomía cuando la mastectomía parcial no logra un ancho del margen ≥1 cm.

^dNo existen estudios aleatorizados prospectivos que respalden el uso de radioterapia en tumores filoides. Sin embargo, en el marco en que una recidiva adicional provocaría una morbilidad significativa (p.ej. recidiva en la pared torácica después de mastectomía), la radioterapia puede considerarse siguiendo los mismos principios que se aplican al tratamiento del sarcoma de tejidos blandos.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



RECIDIVA DEL TUMOR FILOIDES

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Masa mamaria localmente recurrente después de escisión de tumor filoides

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- Historia y examen físico
- Ecografía
- Mamografía
- Muestras de tejido^a (preferiblemente histología)
- Considerar pruebas por imagen de tórax

RESULTADOS

Enfermedad no metastásica

Enfermedad metastásica

TRATAMIENTO

Reescisión con márgenes amplios sin estadificación axilar

Considerar radiación postoperatoria (categoría 2B)^e

Manejo de la enfermedad metastásica siguiendo los principios del sarcoma de tejidos blandos
[\(Ver Guía de la NCCN para el sarcoma de tejidos blandos\)](#)

^aEn algunos casos, la PAAF o la biopsia central pueden no distinguir un fibroadenoma de un tumor filoides. La precisión de una biopsia central para el diagnóstico del tumor filoides es superior que la de la biopsia PAAF, pero ni la biopsia central ni la PAAF pueden diferenciar siempre los tumores filoides de los fibroadenomas. En los casos en que exista sospecha clínica de tumor filoides, puede hacer falta una escisión de la lesión para realizar la clasificación anatómo patológica definitiva.

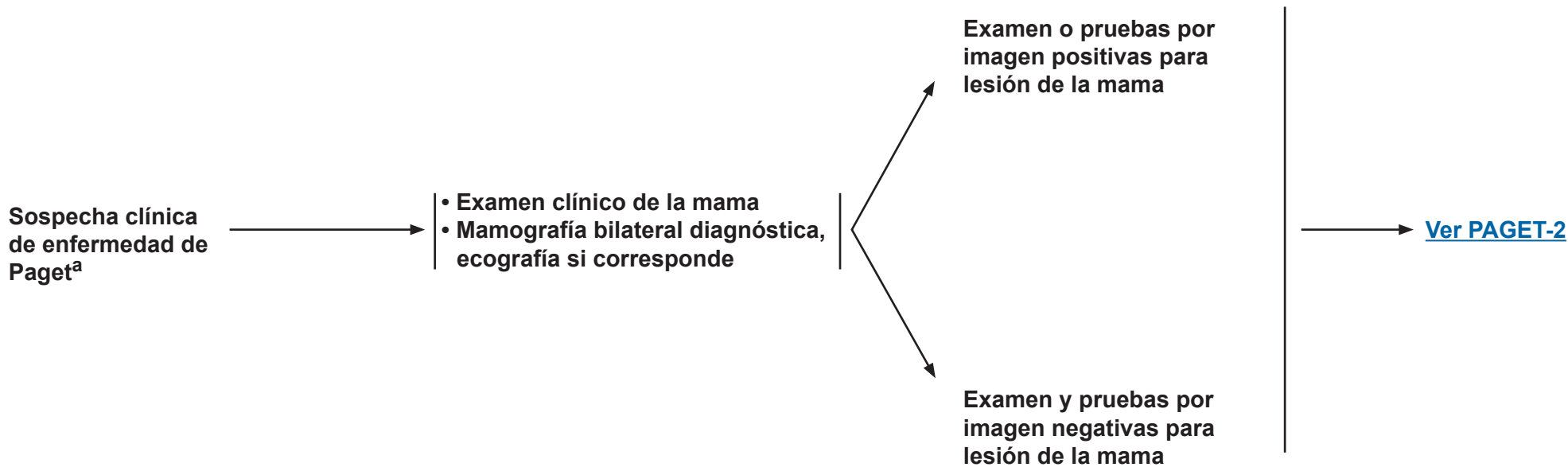
^eNo existen datos aleatorios prospectivos que respalden el uso de radioterapia en tumores filoides. Sin embargo, en el marco en que una recidiva adicional provocaría una morbilidad significativa (p.ej. recidiva en la pared torácica después de mastectomía), la radioterapia puede considerarse siguiendo los mismos principios que se aplican al tratamiento del sarcoma de tejidos blandos.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



PRESENTACIÓN CLÍNICA

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS



^aEccema, úlceras, sangrado o picor del pezón o la areola.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

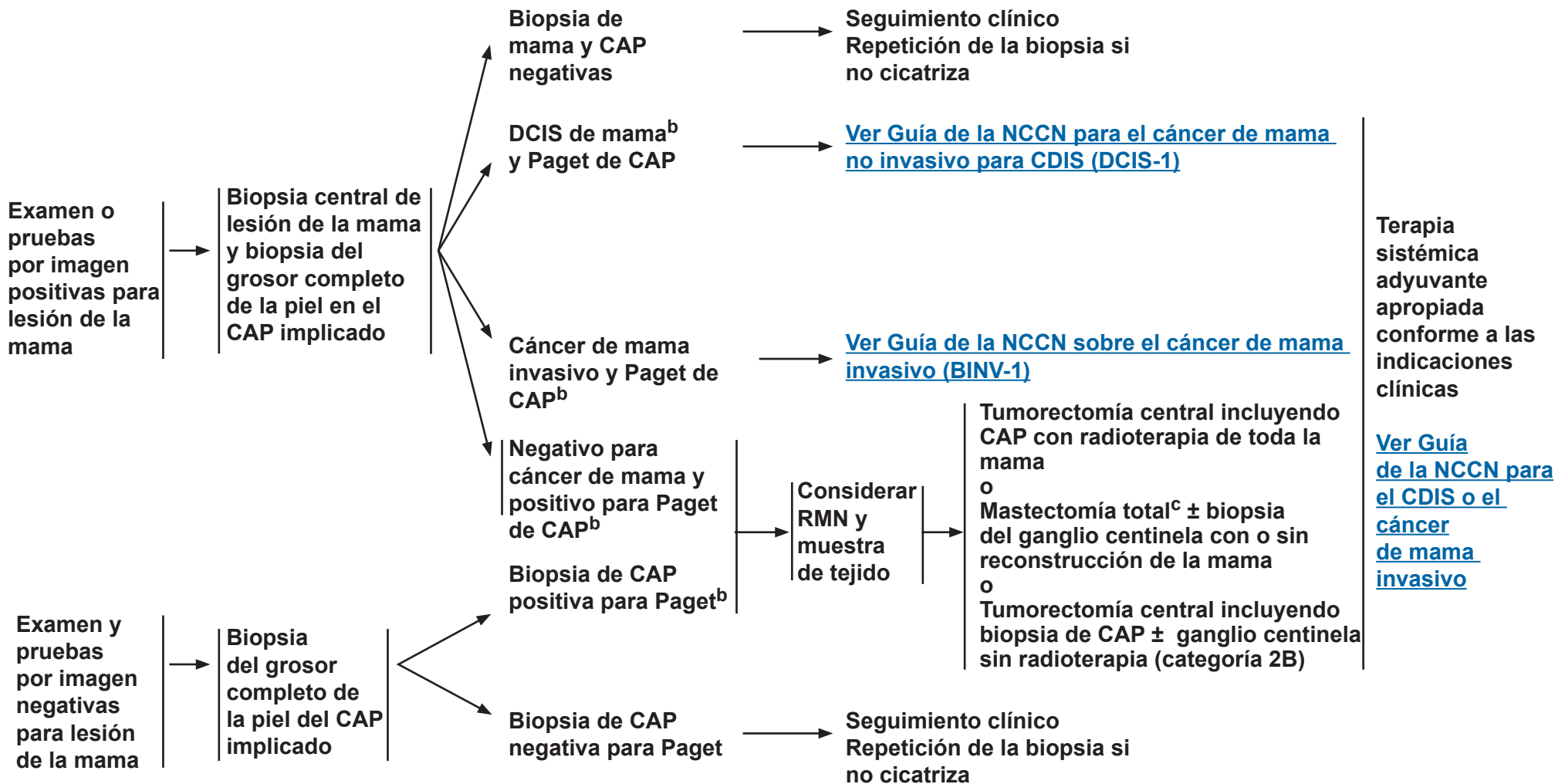


Guía de la NCCN, versión 2.2016

Enfermedad de Paget

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

TRATAMIENTO



^bConsiderar RMN para valorar el alcance de la enfermedad o para confirmar una enfermedad adicional. [Ver Principios de las pruebas específicas con RMN de mama \(BINV-B\)](#).

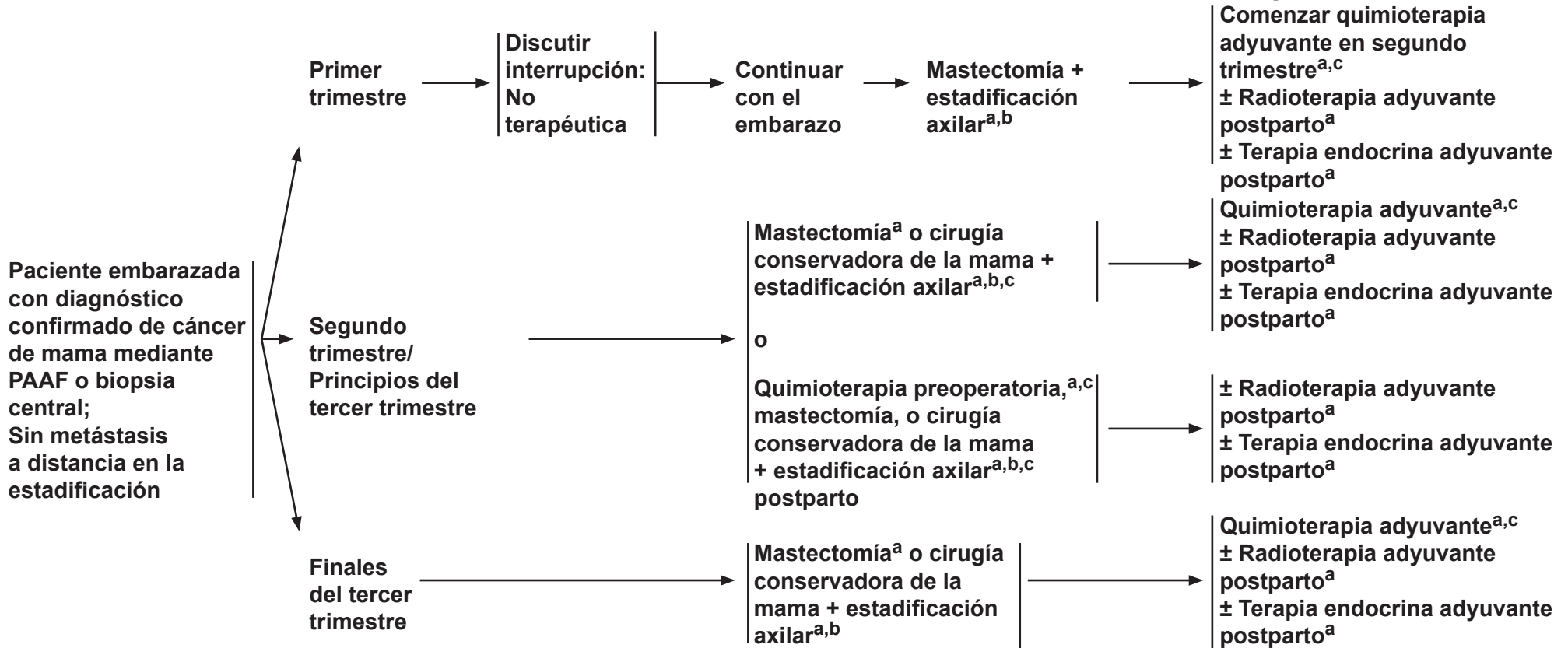
^cLa mastectomía siempre es una opción con cualquier manifestación de la enfermedad de Paget ([Ver sección de Discusión](#)).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

TRATAMIENTO INICIAL^{a,b}

TRATAMIENTO ADYUVANTE^{a,c}



^aLas consideraciones y la elección de las terapias local y sistémica óptimas son similares a las recomendadas en el cáncer de mama no asociado al embarazo; ver otras secciones de estas guías. Sin embargo, la elección y los plazos de la quimioterapia, la terapia endocrina y la radioterapia son diferentes en la paciente embarazada y la no embarazada ([Ver Sección Discusión](#)). No se debe administrar quimioterapia durante el primer trimestre de embarazo y no se debe administrar radioterapia en ningún trimestre del embarazo. Casi toda la experiencia con quimioterapia durante el embarazo para el cáncer de mama procede de regímenes que utilizan varias combinaciones de doxorubicina, ciclofosfamida y fluorouracilo. Las consideraciones para la quimioterapia postparto son las mismas que para el cáncer de mama no asociado al embarazo.

^bEl uso de la tinción de azul está contraindicada durante el embarazo; el azufre coloide radioetiquetado parece ser seguro para la biopsia del ganglio centinela durante el embarazo. [Ver Estadificación axilar quirúrgica \(BINV-D\)](#).

^cNo existen suficientes datos sobre seguridad para recomendar el uso general de taxanos durante el embarazo. Sin embargo, la administración semanal de paclitaxel después del primer trimestre es aceptable si está clínicamente indicado por el estado de la enfermedad. El uso de la terapia anti HER2 está contraindicado durante el embarazo.

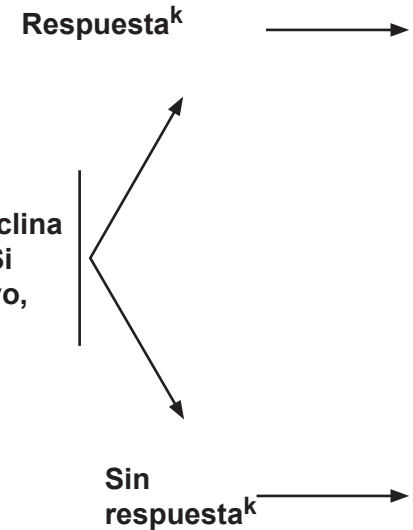
Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.
Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA^a PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico clínico patológico del cáncer de mama inflamatorio (CMI) Estadio T4d, N0-N3, M0

- Historia y examen físico por equipo multidisciplinar
- Hemograma completo
- Pruebas de función hepática
- Revisión patológica^b
- Determinación del estado RE/RP y HER2 del tumor^c
- Mamografía bilateral diagnóstica; ecografía si corresponde
- RMN de mama (opcional)
- Consulta de fertilidad si paciente premenopáusica^d
- Gammagrafía ósea o PET/TC con fluoruro de sodio^e
- TC diagnóstica de tórax/abdomen/pelvis (categoría 2B)
- Diagnóstico de tórax mediante TC (si existen síntomas pulmonares)
- Asesoramiento genético si la paciente tiene un riesgo alto de padecer cáncer de mama hereditario^f
- PET/TC de FDG^{g,h} (categoría 2B)

Terapia sistémica preoperatoria,ⁱ antraciclina + taxano (preferible).ⁱ Si tumor es HER2 positivo, tratamiento dirigido a HER2^j



^aEl cáncer de mama inflamatorio es un cuadro clínico en mujeres con cáncer de mama invasivo que se caracteriza por la aparición de eritema y edema (piel de naranja) en un tercio o más de la piel de la mama. El diagnóstico diferencial incluye celulitis de la mama o mastitis. Patológicamente, un tumor está presente habitualmente en los vasos linfáticos dérmicos de la piel implicada, pero la implicación linfática dérmica no es necesaria ni suficiente por sí misma para diagnosticar el cáncer de mama inflamatorio.

^bEl panel respalda el Protocolo del Instituto de Patólogos Estadounidenses en la realización de informes patológicos de todos los carcinomas invasivos y no invasivos de la mama.

<http://www.cap.org>.

^c[Ver Principios de las pruebas de HER2 \(BINV-A\).](#)

^d[Ver Fertilidad y planificación familiar \(BINV-C\).](#)

^eSi se realiza PET/TC de FDG, que indica claramente metástasis ósea, tanto en componente PET como TC, y escáner óseo o PET/TC con fluoruro de sodio pueden no ser necesarios.

^f[Ver la Guía de la NCCN para la evaluación de alto riesgo genético/familiar: Mama y ovarios.](#)

^gPueden realizarse PET/TC de FDG al mismo tiempo que el TC. La PET/TC de FDG es particularmente útil en situaciones en que los estudios de estadificación estándar son ambiguos o dudosos, especialmente en el marco de la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

^hLa PET/TC de FDG también puede ser útil para identificar una enfermedad regional de los ganglios insospechada y/o metástasis a distancia en cáncer de mama localmente avanzado si se emplea además de los estudios de estadificación estándar.

ⁱ[Ver Terapia local Sistémica Preoperatoria/Adyuvante \(BINV-K\).](#)

^jSe puede administrar un régimen que contiene pertuzumab de forma preoperatoria a pacientes con CMI HER2 positivo.

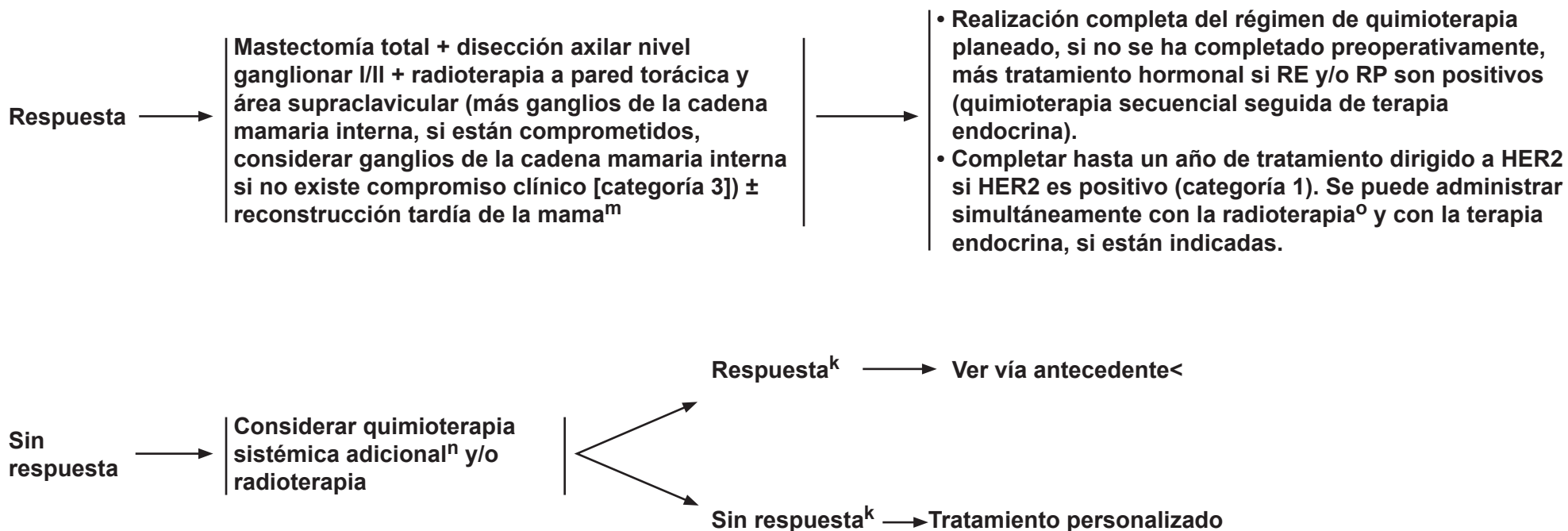
^kResulta complicado evaluar adecuadamente la respuesta del tumor intramamario o del ganglio linfático regional a la terapia sistémica preoperatoria, debiendo incluir esta evaluación un examen físico y la realización de estudios por imagen (mamografía y/o RMN de mama) que eran anómalos en el momento de la estadificación inicial del tumor. Un equipo multidisciplinar debería seleccionar el tipo de pruebas por imagen a realizar antes de la cirugía.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



TRATAMIENTO^l



^kResulta complicado evaluar adecuadamente la respuesta del tumor local o del ganglio linfático regional a la terapia sistémica preoperatoria, debiendo incluir esta evaluación un examen físico y la realización de estudios por imagen (mamografía y/o RMN de mama) que eran anómalos en el momento de la estadificación inicial del tumor. Un equipo multidisciplinar debería seleccionar el tipo de pruebas por imagen a realizar antes de la cirugía.

^lLas pacientes con CMI en estadio clínico IV o recurrente deberían ser tratadas de acuerdo con las guías para el cáncer de mama recurrente/estadio IV ([BINV-17](#) a [BINV-22](#)).

^m[Ver Principios de la reconstrucción mamaria después de la cirugía \(BINV-H\)](#).

ⁿ[Ver Regímenes de quimioterapia para recidiva o cáncer de mama metastásico \(BINV-O\)](#).

^o[Ver Principios de la Radioterapia \(BINV-I\)](#).

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

**Tabla 1**
Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC)
Sistema de estadificación TNM para el cáncer de mama

Tumor primario (T) La clasificación T del tumor primario es la misma, con independencia de si se basa en criterios clínicos o patológicos o ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más próximo. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor que el umbral para una clasificación T en particular, se recomienda redondear el tamaño al milímetro más próximo al umbral. Por ejemplo, un tamaño visto de 1,1 mm se comunica como 1 mm o un tamaño de 2,01 cm se comunica como 2,0 cm. La designación se debería realizar con el subíndice "c" o "p" para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o mediciones patológicas, respectivamente. En general, la determinación patológica debería prevalecer sobre la determinación clínica del tamaño T.

TX	Tumor primario no evaluable
T0	Sin indicios de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ (CDIS y/o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima de la mama asociados con la enfermedad de Paget se catalogan en función del tamaño y características de la enfermedad del parénquima, aunque debe seguir señalándose la presencia de la enfermedad de Paget.
T1	Tumor ≤20 mm o menos en su diámetro mayor
T1mi	Tumor ≤1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor >1 mm pero ≤5 mm en su diámetro mayor
T1b	Tumor >5 mm pero ≤10 mm en su diámetro mayor
T1b	Tumor >10 mm pero ≤20 mm en su diámetro mayor

T2	Tumor >20 mm pero ≤50 mm en su diámetro mayor
T3	Tumor >50 mm en su diámetro mayor
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos dérmicos).

Nota: La invasión de la dermis, por sí sola, no cualifica como T4

T4a	Extensión a la pared torácica, no incluyendo solo adherencia/ invasión del músculo pectoral
T4b	Ulceración y/o ganglios satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo peau d'orange) de la piel, que no cumpla los criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Tanto T4a como T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

**Tabla 1 (continúa)****Ganglios linfáticos regionales (N)****Clínica**

NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, por extirpación previa)
N0	No hay metástasis de los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilaterales I, II
N2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares de grado ipsilateral I, II que son clínicamente fijas o apelmazadas; o en nódulos de la cadena mamaria interna ipsilateral detectadas* clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares de grado ipsilateral I, II fijas unas a otras (mazacate adenopático) o a otras estructuras
N2b	Metástasis únicamente en nódulos de la cadena mamaria interna ipsilateral detectados* clínicamente y en <i>ausencia</i> de metástasis en ganglios linfáticos axilares niveles I, II clínicamente evidentes
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (nivel III axilares) con o sin compromiso ganglionar axilar de grado I, II; o en nódulo(s) de la cadena mamaria interna ipsilateral detectados* clínicamente con metástasis clínicamente evidente en ganglios axilares de niveles I, II; o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con o sin afectación o ganglionar axilar o de la cadena mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

*Nota: *Detectado clínicamente* se define como detectado en estudios de diagnóstico por imagen (excluyendo la linfoscintigrafía) o mediante examen clínico y con características muy sospechosas de malignidad o una presunta macrometástasis patológica basada en una punción aspirativa con aguja fina.

Patológico (pN)*

pNX No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, por extirpación previa o no extirpados para estudio patológico)

pN0 No hay histológicamente metástasis de los ganglios linfáticos regionales

Nota: Los agrupamientos tumorales aislados (ATA) se definen como pequeños agrupamientos de células no mayores de 0,2 mm o células tumorales individuales o un agrupamiento de menos de 200 células en un solo corte histológico. Los ATA se pueden detectar mediante estudios histológicos rutinarios o métodos inmunohistoquímicos (IHQ). Los nódulos que contienen únicamente ATA se excluyen del recuento total de ganglios positivos a efectos de la clasificación N, pero deben incluirse en el número total de ganglios evaluados.

pN0(i-) No hay histológicamente metástasis de los ganglios linfáticos regionales, IHQ negativo

pN0(I+) Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) no mayores de 0,2 mm (detectados por H&E o IHQ, incluyendo ATA)

pN0(mol-) No hay histológicamente metástasis de los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)

pN0(mol+) Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR),** pero no se detectan metástasis de los ganglios linfáticos regionales mediante histología o IHQ

* Clasificación basada en la disección del ganglio linfático axilar o sin biopsia del ganglio centinela. La clasificación basada únicamente en biopsia del ganglio centinela sin posterior linfadenectomía axilar se designa (sn), por ejemplo, pN0(sn).

** RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa/transcriptasa inversa.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



Tabla 1 (continúa)

Patológico (pN) (continuación)

pN1	Micrometástasis o metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y/o en ganglios de la cadena mamaria interna con metástasis detectadas mediante biopsia del ganglio centinela, pero no detectada clínicamente***
pN1mi	Micrometástasis (mayor de 0,2 mm y/o más de 200 células, pero no mayor de 2,0 mm)
pN1a	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor de 2,0 mm
pN1b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia del ganglio centinela, pero no detectada clínicamente***
pN1c	Metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios de la cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectadas mediante biopsia del ganglio centinela, pero no detectada clínicamente
pN2	Metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares o en ganglios de la cadena mamaria interna detectada clínicamente**** en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna detectada clínicamente**** en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares nivel III), o en ganglios de la cadena mamaria interna detectada clínicamente**** en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos de grado I, II, o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios de la cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia del ganglio centinela, pero no detectada clínicamente***; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

pN3a	Metástasis en diez o más ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2,0 mm); o metástasis en nódulos infraclaviculares (axilares nivel III)
pN3b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna detectada clínicamente**** en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivo o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios de la cadena mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia del ganglio centinela, pero no detectada clínicamente***
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

*** "No clínicamente detectado" se define como no detectado mediante estudios de diagnóstico por imagen (excluyendo la linfoescintigrafía) o mediante examen clínico.

**** "Detectado clínicamente" se define como detectado en estudios de diagnóstico por imagen (excluyendo la linfoescintigrafía) o mediante examen clínico y con características muy sospechosas de malignidad o una presunta macrometástasis patológica basada en una biopsia aspirativa con aguja fina con examen citológico.

Metástasis a distancia (M)

M0	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia
cM0(I+)	Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero depósitos de células tumorales detectados molecular o microscópicamente en sangre circulante, médula ósea y otro tejido ganglionar no regional no mayores de 0,2 mm en una paciente sin síntomas o signos de metástasis
M1	Metástasis a distancia detectables según lo determinado por medios clínicos y radiográficos clásicos y/o histológicamente, mayores de 0,2 mm

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.



Tabla 1 (continúa)

ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS PRONÓSTICOS

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	Cualquier T		N3
					M0		
				Estadio IV	Cualquier T		Cualquier
					N		M1

* T1 incluye T1mi

** Los tumores T0 y T1 con solo micrometástasis ganglionares se excluyen del Estadio IIA y se clasifican como Estadio IB.

- M0 incluye M0(i+).
- La designación pM0 no es válida; cualquier M0 debe ser clínico.
- Si una paciente presenta M1 previo a la terapia sistémica neoadyuvante, el estadio se considera Estadio IV y continúa siendo Estadio IV con independencia de la respuesta a la terapia neoadyuvante.
- La estadificación puede cambiar si los estudios postquirúrgicos por imagen revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre y cuando los estudios se realicen en el plazo de 4 meses desde el diagnóstico en ausencia de progresión de la enfermedad y la paciente no haya recibido terapia neoadyuvante.
- La terapia postneoadyuvante se designa con el prefijo "yc" o "yp". Como nota, no se asigna ningún grupo de estadio si existe una respuesta patológica completa (CR) a la terapia neoadyuvante, por ejemplo, ypT0ypN0cM0.

GRADO HISTOLÓGICO (G)

Debería asignarse un grado a todos los carcinomas invasivos de la mama. Se recomienda el grado histológico combinado de Nottingham (modificación de Elston-Ellis del sistema de gradación de Scarff–Bloom–Richardson).^{1,2} El grado para un tumor se determina mediante la evaluación de las características morfológicas (formación tubular, pleomorfismo nuclear y recuento mitótico), asignando un calor de 1 (favorable) a 3 (desfavorable) a cada característica y sumando todas las puntuaciones de las tres categorías. Una puntuación combinada de 3–5 puntos se designa como grado 1; una puntuación combinada de 6–7 puntos es un grado 2; una puntuación combinada de 8–9 puntos es grado 3.

GRADO HISTOLÓGICO (SE RECOMIENDA EL GRADO HISTOLÓGICO COMBINADO DE NOTTINGHAM)

- GX** Grado no evaluable
- G1** Grado histológico combinado bajo (favorable)
- G2** Grado histológico combinado intermedio (moderadamente favorable)
- G3** Grado histológico combinado alto (desfavorable)

TIPO HISTOPATOLÓGICO

Los tipos histopatológicos son los siguientes:

Carcinomas in situ

- NE (no especificados) Papilar (predominantemente patrón micropapilar)
- Intraductal Tubular
- Enfermedad de Paget e intraductal Lobulillar

Carcinomas invasivos

- NE Enfermedad de Paget e infiltrante
- Ductal Indiferenciado
- Inflamatorio Espinocelular
- Medular, NE Adenoides quísticos
- Medular con estroma linfoide Secretor
- Mucinoso Cribriforme

¹Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-312.

²Singletery SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-36.

Utilizado con permiso del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) de Chicago, Illinois. La fuente primaria original de esta información es el *Cancer Staging Manual, Seventh Edition* (2010) de la AJCC, publicado por Springer Science+Business Media, LLC (SBM). (Si desea obtener información y datos completos que respaldan las tablas de estadificación, visite www.cancerstaging.net.) Cualquier cita o referencia a este material debe atribuirse a la AJCC como fuente primaria. La inclusión de la información aquí contenida no autoriza su reutilización o distribución sin el consentimiento expreso por escrito de Springer SBM, en representación de la AJCC.

Nota: Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Ensayos clínicos: La NCCN cree firmemente que la mejor atención que puede recibir cualquier paciente con cáncer es dentro de un ensayo clínico. Apoyamos especialmente la participación en ensayos clínicos.

Discusión

Categorías de pruebas y consenso de la NCCN

Categoría 1: Basándose en las pruebas con un alto nivel de evidencia científica, hay un consenso uniforme en la NCCN en cuanto a que la intervención es adecuada.-

Categoría 2A: Basándose en las pruebas con un menor nivel de evidencia científica, hay un consenso uniforme en la NCCN en cuanto a que la intervención es adecuada.-

Categoría 2B: Basándose en las pruebas de menor nivel de evidencia científica, hay consenso en la NCCN en cuanto a que la intervención es adecuada.-

Categoría 3: Basándose en las pruebas de cualquier nivel de evidencia, hay un gran desacuerdo en la NCCN en cuanto a que la intervención es adecuada.

Todas las recomendaciones son de categoría 2A salvo que se indique lo contrario.

Índice

Descripción general.....	2
Criterios de búsqueda en la literatura y metodología de actualización de la guía	2
Estadificación	3
Evaluación patológica.....	3
Enfoque terapéutico	6
Carcinomas no invasivos puros (Estadio 0).....	6
Carcinoma lobular in situ	6
Carcinoma ductal in situ.....	7

Cáncer de mama invasivo	14
Estadio I, IIA, IIB, o III A (T3, N1, M0)	14
Pruebas diagnósticas	14
Tratamiento locorregional	18
Reconstrucción mamaria	26
Terapias sistémicas (preoperatorias y adyuvantes)	30
Supervisión y seguimiento postoperatorios.....	52
Cáncer de mama invasivo en estadio clínico III	52
Estadificación y Pruebas diagnósticas	52
Cáncer de mama localmente avanzado operable	53
Cáncer de mama localmente avanzado inoperable.....	54
Vigilancia y seguimiento después del tratamiento en estadios I-III --.....	55
Cáncer de mama estadio IV metastásico o recurrente	57
Estadificación y Pruebas diagnósticas	57
Tratamiento de la recidiva local	58
Gestión de la patología de estadio IV o metastásica recurrente	60
Cirugía para la patología de estadio IV o metastásica recurrente	73
Monitorización de la enfermedad metastásica	74
Situaciones Especiales	75
Enfermedad de Paget.....	75
Tumores filodes de la mama.....	76
Cáncer de mama durante el embarazo	77
Cáncer de mama inflamatorio	79
Cáncer de mama axilar	83
Resumen.....	84
Referencias	86