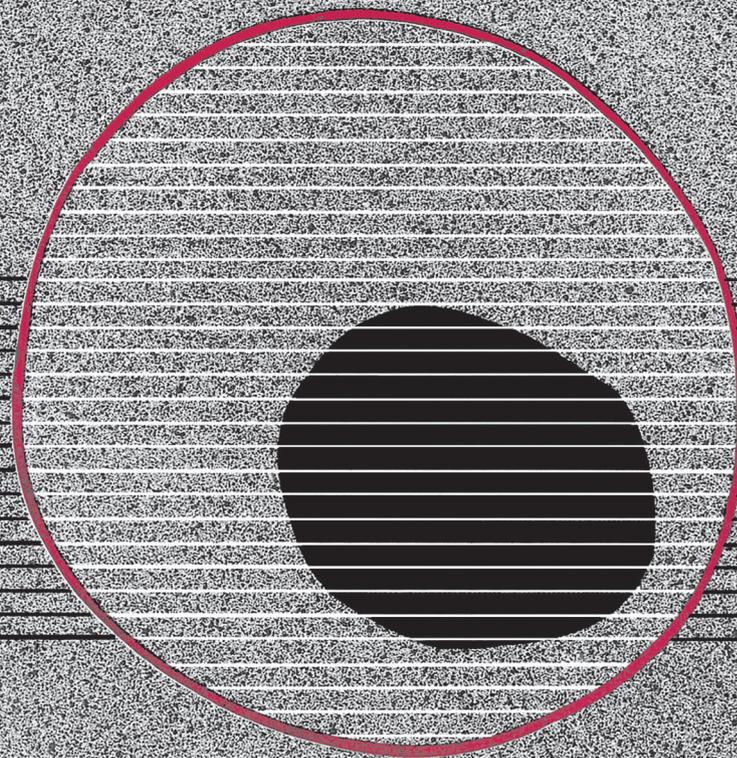


revisiones en

# CANCER

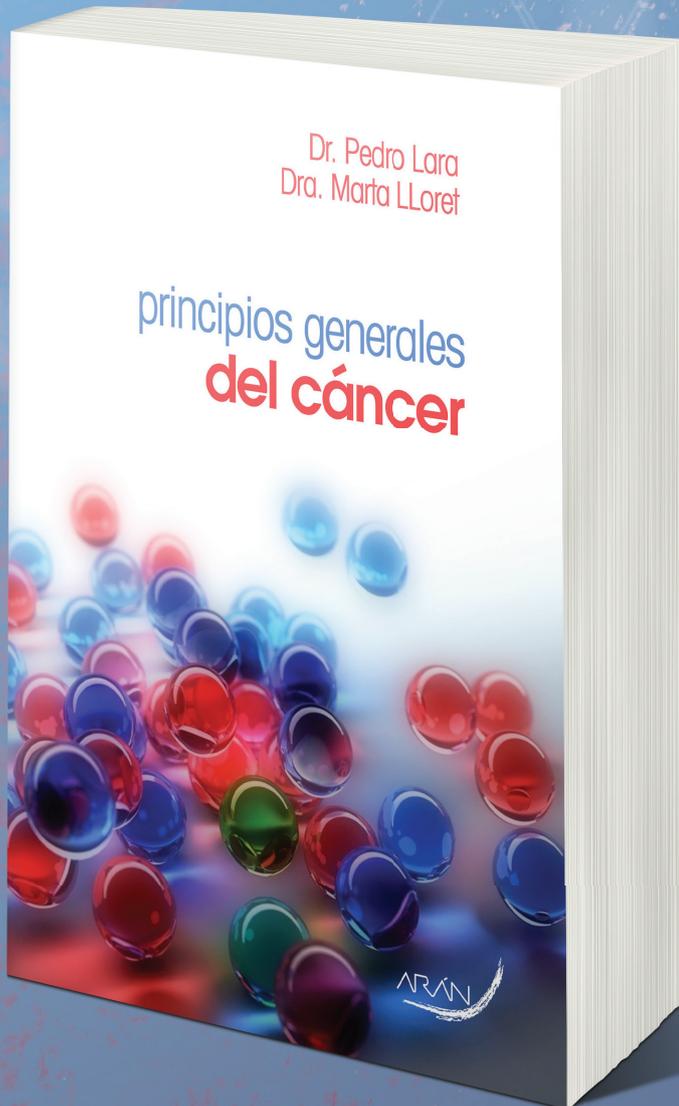
## ESTADIOS INICIALES DEL CÁNCER DE MAMA (II)

VOL. 29, NÚM. 2, 2015



# principios generales del cáncer

Dr. Pedro Lara  
Dra. Marta Lloret



■ EDICIÓN: 2012

■ ENCUADERNACIÓN: rústica cosida

■ FORMATO: 170 x 240 mm

- Escrito por un amplio grupo de profesionales: profesores, clínicos e investigadores.
- Su objetivo es reunir de una manera sencilla y completa, los principios básicos del cáncer: biología, carcinogénesis y prevención, epidemiología, diagnóstico y estadiaje, y el tratamiento incluyendo las medidas de soporte.
- Estudio más detallado de los cánceres que, por su incidencia y/o mortalidad, merecen una atención especial.
- Libro de gran originalidad por su accesibilidad a cualquier profesional interesado en este campo.

ARÁN ediciones s.l.

[www.grupoaran.com](http://www.grupoaran.com)

Castelló, 128 - 1º. 28006 Madrid. Tel. 91 782 00 35. Fax 91 561 57 87  
e-mail: [publicaciones@grupoaran.com](mailto:publicaciones@grupoaran.com)

revisiones en

# CANCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2015. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.  
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.  
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S. L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com  
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

# CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- |                          |                          |          |
|--------------------------|--------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> | MIR y Estudiantes*:      | 55,00 €  |
| <input type="checkbox"/> | Médicos Especialistas:   | 83,60 €  |
| <input type="checkbox"/> | Organismos y Empresas:   | 132,00 € |
| <input type="checkbox"/> | Extranjeros (zona Euro): | 325,00 € |
| <input type="checkbox"/> | Resto de países:         | 443,00 € |

\*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

## BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2015

### DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

Población \_\_\_\_\_ Cod. Postal \_\_\_\_\_ Provin. \_\_\_\_\_

Especialidad \_\_\_\_\_ Centro \_\_\_\_\_ Cargo \_\_\_\_\_

### SUSCRÍBANME A:

revisiones en

# CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º \_\_\_\_\_ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN \_\_\_\_\_ POBLACIÓN \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_

TITULAR DE LA CUENTA \_\_\_\_\_

CÓDIGO C/C.: BANCO     SUCURSAL     D.C.   N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) \_\_\_\_\_

de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787  
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 29**

**NÚM. 2**

Tratamiento médico de los estadios T1a-b de cáncer de mama M.T. Martínez Martínez, B. Bermejo de las Heras, A. Lluch Hernández	49
Tratamiento endocrino adyuvante en cáncer de mama. Estado del arte J.I. Chacón López-Muñiz, C. Esteban Esteban	59
Tratamiento médico adyuvante en cáncer de mama HER2 positivo S. Morales Murillo, A. Velasco Sánchez	70
Radioterapia adyuvante de cáncer de mama A. Ortiz Barragan, X. Sanz Latiasas, N. Rodríguez de Dios, M. Algara López	79
Reconstrucción mamaria F. Leyva Rodríguez	91

revisiones en

---

# CANCER

## SUMMARY

**VOL. 29**

**No. 2**

Medical treatment of stages T1a-b of breast cancer M.T. Martínez Martínez, B. Bermejo de las Heras, A. Lluch Hernández	49
Adjuvant hormonal therapy in breast cancer. State of art J.I. Chacón López-Muñiz, C. Esteban Esteban	59
Adjuvant systemic treatment in early HER2 positive breast cancer S. Morales Murillo, A. Velasco Sánchez	70
Adjuvant radiotherapy in breast cancer A. Ortiz Barragan, X. Sanz Latiasas, N. Rodríguez de Dios, M. Algara López	79
Breast reconstruction F. Leyva Rodríguez	91

# Tratamiento médico de los estadios T1a-b de cáncer de mama

M.T. MARTÍNEZ MARTÍNEZ<sup>1</sup>, B. BERMEJO DE LAS HERAS<sup>1</sup>, A. LLUCH HERNÁNDEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Universidad de Valencia. Valencia*

## RESUMEN

Los tumores de mama pequeños (T1a-b) con ganglios negativos representan una entidad en aumento en los últimos años debido principalmente a las campañas de prevención de cáncer de mama. Estas pacientes presentan habitualmente un pronóstico muy favorable a largo plazo, con bajas tasas de mortalidad a los 10 años, incluso en ausencia de quimioterapia. Sin embargo, un subgrupo de estas pacientes experimentará una recaída por la enfermedad, por lo que el tamaño tumoral no parece ser un factor pronóstico suficiente. Es por todo ello que debe ser primordial identificar a aquellas pacientes con cáncer de mama de pequeño tamaño que se beneficiarían de un tratamiento quimioterápico y/o biológico adyuvante. A este respecto, la biología tumoral puede aportarnos información relevante, el estado de los receptores hormonales, del HER2, del grado histológico y el índice de proliferación (Ki-67), así como las firmas genéticas. Es imprescindible en este subgrupo tumoral incrementar las investigaciones para tomar la decisión clínica más adecuada, sobre todo en lo que respecta al pronóstico de cada paciente.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama. Estadio p T1a-b pN0 M0. Tratamiento adyuvante.

## ABSTRACT

*Small breast tumors (T1a-b) with negative lymph nodes represent an entity increasing because of the screening of breast cancer in recent years. These patients usually have a very favorable long-term prognosis, with low mortality at 10 years, even in the absence of systemic chemotherapy. However, a subset of these patients experience a relapse of the disease, so tumor size did not seem to be a good prognostic factor. It is for these reasons that should be primordial to identify those patients with small breast that would benefit from adjuvant chemotherapy and/or biological treatment. The biology of the disease can give us important information, such as hormone receptor status, HER2, histologic grade and proliferation index (Ki-67) as well as genetic signatures. In this subgroup, we need to increase research in order to make a more suitable clinical decision, especially regarding the prognosis of each patient.*

**KEY WORDS:** Breast cancer. Stage p T1a-b p N0 M0. Adjuvant treatment.

## INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer es el mayor problema de salud pública en el mundo en la actualidad. Una de cada 4 muertes es debida al cáncer en Estados Unidos (1).

En Europa, el cáncer más común diagnosticado fue el cáncer de mama con 464.000 casos. En cuanto a mortalidad, el cáncer de mama ocupa el tercer puesto, con 131.000 casos anuales (2).

En España, en mujeres, cuando analizamos todos los tumores malignos, la mayor incidencia, mortalidad y prevalencia a los 5 años es para el cáncer de mama (29%, 15,5% y 40,8%, respectivamente) (3).

La incidencia ha aumentado tras el *screening* con mamografía y lo sigue haciendo con el envejecimiento de la población. Los factores de riesgo más importantes

son la predisposición genética, la exposición a radiación y/o estrógenos (endógenos y exógenos), la nuliparidad y la historia previa de hiperplasia atípica (4).

#### DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Dado que el mejor tratamiento frente al cáncer es su diagnóstico precoz, las mamografías representan la mejor arma frente al cáncer de mama. El *screening* con mamografía ha demostrado una disminución de la mortalidad en las mujeres con edades comprendidas entre los 50 y los 69 años, por lo que es en esta población donde se recomienda el *screening* con mamografía (5).

El diagnóstico del cáncer de mama se basa en el examen clínico junto con las técnicas de imagen (mamografía y ecografía mamaria) y finalmente la confirmación histológica de la muestra obtenida mediante una biopsia (4). Para evaluar el estadio de la enfermedad debemos utilizar el sistema TNM (6) (Tabla I).

#### CÁNCER DE MAMA p T1a-b p N0 M0. GENERALIDADES

En los últimos años estamos asistiendo a un aumento en la incidencia de tumores de mama menores a 1 cm con ganglios negativos, debido, principalmente, a los programas de prevención de cáncer de mama (7). Los tumores T1a tienen un tamaño de 0,5 cm o menor, mientras que los T1b van de los 0,5 cm a 1 cm (Tabla I). Generalmente se asocian a un pronóstico excelente, con una supervivencia libre de progresión (SLP) de un 90% y una supervivencia global (SG) mayor del 95% de los 5 a los 10 años (8-10).

En esta población el papel de la terapia adyuvante sistémica no está bien caracterizado, dada la ausencia de ensayos clínicos prospectivos específicos para estos tumores en estadio IA. Muchos autores han estudiado de forma retrospectiva el pronóstico de estos tumores pequeños, si bien, el gran problema es que tienen un corto seguimiento y un pequeño número de pacientes (11-13).

Clásicamente, los factores pronósticos más importantes eran el tamaño tumoral y la afectación axilar (14,15), por lo que en estos tumores T1a-b con ganglios negativos no se consideraba necesario el tratamiento quimioterápico adyuvante. Sin embargo, se ha visto que algunos subgrupos de estas pacientes tienen un elevado riesgo de recaída y, por tanto, deberían recibir tratamiento sistémico.

El reto consiste en identificar a aquellas pacientes que más se beneficiarían del tratamiento adyuvante sistémico, basado en factores pronósticos y predictivos validados. Un mejor conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama y la introducción de nuevas herramientas pronósticas en la práctica clínica diaria, como

son los predictores MammaPrint® y Oncotype®, están estableciendo un nuevo escenario en el tratamiento de estas pacientes (16-19).

#### TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE EN EL CÁNCER DE MAMA: DEFINICIÓN Y TIPOS

El tratamiento que se administra a una paciente tras la cirugía mamaria se denomina tratamiento adyuvante. La finalidad de este tratamiento es reducir el riesgo de recaída mediante la eliminación de la enfermedad micrometastásica. Las terapias adyuvantes incluyen la radioterapia, el tratamiento hormonal, la quimioterapia y la terapia con agentes biológicos (trastuzumab). El tratamiento sistémico adyuvante debe iniciarse en las 2-6 semanas tras la cirugía y su eficacia disminuye cuando pasan más de 12 semanas tras la cirugía (20).

Diversos estudios aleatorizados han demostrado de forma concluyente el beneficio de los tratamientos sistémicos en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama (21). Para seleccionar el mejor tratamiento adyuvante debemos basarnos en diferentes criterios como son: el tipo biológico tumoral, el riesgo de recidiva, la toxicidad y la esperanza de vida.

En la última década diferentes grupos de investigación han identificado firmas genéticas de expresión que predicen el pronóstico del cáncer de mama en función de los genes activados en el tumor. Los estudios basados en el análisis global de la expresión génica han identificado 4 subtipos intrínsecos principales de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 enriquecido y *basal-like*. Estas entidades moleculares presentan significantes diferencias en términos de factores de riesgo epidemiológicos, historia natural, y diferentes respuestas a las terapias locales y sistémicas (22,23).

Con la intención de identificar los subtipos biológicos, en la práctica clínica se utilizan los criterios inmunohistoquímicos (IHQ), ya existe una correlación bastante elevada entre ambos. En 2009 el estudio BCIRG 001 (24), y en 2011 el Consenso Internacional de expertos de St. Gallen (25), definieron de forma retrospectiva y por criterios inmunohistoquímicos los siguientes subtipos tumorales:

- *Luminal A*: con receptores de estrógenos (RE) positivos y/o receptores de progesterona (RP) positivos, *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) negativo y Índice de proliferación tumoral Ki-67 < 14%.
- *Luminal B*: dentro de este grupo se englobarían otros 2 subgrupos:
  - Luminal B (HER2 negativo): RE y/o RP positivos, HER2 negativo, y un Ki-67 alto.
  - Luminal B (HER2 positivo): RE y/o RP positivos, HER2 sobreexpresado o amplificado y cualquier Ki-67.

TABLA I

*Tumor primario*

Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (CDIS)	CDIS
Tis (CLIS)	CLIS
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que no está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas mamarios del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar
T1	El tumor mide $\leq 20$ mm en su mayor dimensión
T1 mi	El tumor mide $\leq 1$ mm en su mayor dimensión
T1a	El tumor mide $> 1$ mm pero $\leq 5$ mm en su mayor dimensión
T1b	El tumor mide $> 5$ mm pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión
T1c	El tumor mide $> 10$ mm pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide $> 20$ mm pero $\leq 50$ mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide $> 50$ mm en su mayor dimensión
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos)
T4a	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos)
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos, T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

*pN patológico*

pNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico)
pN0	No se identificó metástasis en ganglios linfáticos regionales por medios histológicos
pN1	<i>pN1mic</i> : Micrometástasis ( $> 0,2$ mm o $> 200$ células pero ninguna $> 2,0$ mm) <i>pN1a</i> : Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares <i>pN1b</i> : Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela, pero sin detección clínica <i>pN1c</i> : Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático, pero sin detección clínica
pN2	<i>pN2a</i> : Metástasis in 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral $> 2$ mm) <i>pN2b</i> : Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar
pN3	<i>pN3a</i> : Metástasis en $\geq 10$ ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $> 2,0$ mm) o metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III) <i>pN3b</i> : Metástasis en $> 3$ ganglios linfáticos axilares y ganglios mamarios internos detectados clínicamente en <i>presencia</i> de metástasis a ganglio linfático axilar de $\geq 1$ ganglio linfático axilar positivo o metástasis en $> 3$ ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica <i>pN3c</i> : Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares

TABLA I (CONT.)

<i>Metástasis a distancia</i>			
M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia		
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen $\leq 0,2$ mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis		
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene $> 0,2$ mm		
<i>Estadios</i>			
<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis	N0	M
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

- *HER2 sobreexpresado*: RE/RP negativos y HER2 positivo.
- *Triple negativo*: RE negativos, RP negativos, HER2 negativo.

Actualmente disponemos en la práctica clínica de dos plataformas de expresión de DNA comercializadas, validadas en series retrospectivas, denominadas Mammaprint® y Oncotype DX®.

Mammaprint® utiliza la tecnología del *microarray* para analizar la expresión de 70 genes en tejido tumoral o fresco. Fue aprobado por la FDA en el año 2007 como test pronóstico para ser usado junto a otros factores clínico-patológicos. Sus resultados se reportan como bajo riesgo (riesgo de recurrencia del 10% a los 10 años sin tratamiento adyuvante) o alto riesgo (riesgo de recurrencia del 29% a los 10 años sin tratamiento adyuvante) (26,27).

El test Oncotype® evalúa la expresión de RNA mensajero (mRNA) de 21 genes (16 genes relacionados con cán-

cer y 5 genes de referencia) mediante técnicas de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa mediante transcriptasa inversa). La expresión de estos 21 genes se reporta como una puntuación de riesgo de recurrencia (RR), que varía de 0 a 100. Este test define tres situaciones de riesgo según el RR: bajo riesgo ( $< 18$ ), intermedio (18-30), y alto riesgo ( $\geq 31$ ). Estas categorías corresponden a un riesgo de recurrencia a distancia a los 10 años tras 5 años de terapia endocrina de  $< 12$ , de 12 a 21%, y de 21 a 33% respectivamente (28).

La integración de estas plataformas génicas validadas se contempla a nivel de las principales guías y consensos internacionales de expertos en cáncer de mama como una ayuda en la toma de decisiones, considerando criterios de disponibilidad y coste (4,25,29-32). El perfil de pacientes candidatas al uso de estas plataformas son mujeres menores de 75 años, con cáncer de mama en estadio precoz (p T1b-2 p N0-1mic), HER 2 negativo y receptores hormonales (RH) positivos.

Tradicionalmente se han considerado como factores pronósticos clásicos el tamaño tumoral, el grado histológico (GH), el tipo histológico, la afectación ganglionar y la expresión de los RE y de HER2. Recientemente, las firmas genéticas de expresión nos proporcionan más herramientas a la hora de tomar la mejor decisión en cuanto al tratamiento adyuvante. En este sentido, las pacientes que más parecen beneficiarse del tratamiento adyuvante con quimioterapia son aquellas que presentan un alto índice de proliferación (valorado por el grado histológico y el Ki-67), una baja expresión de RE y alta expresión o amplificación de HER2, un alto riesgo de recurrencia medido por Oncotype<sup>®</sup> o MammaPrint<sup>®</sup>, así como las pacientes menores de 35 años (25,31,33-35). Como veremos más adelante, estos criterios son utilizados también a la hora de valorar si una paciente con un tumor T1a-b se beneficiaría de recibir un tratamiento con quimioterapia adyuvante.

#### TRATAMIENTO HORMONAL ADYUVANTE

La decisión de administrar hormonoterapia o terapia endocrina viene dada por la presencia de RH en el tumor, dado que la hormonoterapia no es eficaz en los tumores con RH negativos.

Diferentes estudios han demostrado que en los tumores con RH positivos la hormonoterapia aumenta la SG, y la sensibilidad a la misma depende de la expresión de RH. Dado que los efectos secundarios son poco frecuentes, se debe recomendar en todos estos casos, independientemente de la edad, el estado menstrual, la afectación ganglionar y el tamaño tumoral (35,36). En las pacientes que reciben quimioterapia, la hormonoterapia se iniciará una vez finalizada la misma.

En las pacientes premenopáusicas se recomienda el tratamiento con tamoxifeno durante 5 años, y en las pacientes postmenopáusicas la terapia endocrina recomendada son los inhibidores de aromataza (IA). Es importante reseñar en base a los resultados recientemente publicados del estudio SOFT (37) que en las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con RE positivos el tratamiento de elección debe ser hormonoterapia asociado a supresión ovárica con análogos de la LH-RH. Dado que en dicho estudio prospectivo se ha observado que el tratamiento con exemestano más supresión ovárica es significativamente más efectivo que el tamoxifeno solo o el tamoxifeno más supresión ovárica en las mujeres premenopáusicas (siendo este beneficio más evidente en las pacientes menores de 35 años). Cabe mencionar que en dicho estudio la mayor parte de las pacientes habían recibido tratamiento con quimioterapia por factores de riesgo. Por lo que en el caso de mujeres premenopáusicas con tumores T1a-b con RE positivos que no deban recibir quimioterapia no existe evidencia suficiente para recomendar hormonoterapia asociada a supresión ovárica.

#### TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO ADYUVANTE

Los primeros estudios que evaluaban la quimioterapia adyuvante utilizaron el esquema CMF (ciclofosfárida-metotrexato-fluoracilo), el cual demostró un aumento en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la SG de las pacientes con cáncer de mama operable. Posteriormente se evidenció en estudios prospectivos que las combinaciones con antraciclinas eran superiores en términos de SLP y de SG al esquema con CMF (38,39). Finalmente, la incorporación de los taxanos al tratamiento quimioterápico adyuvante supone un claro beneficio en la SLP y SG de las pacientes con cáncer de mama operable (40-47). Es por todo ello que se recomienda tratar a las pacientes candidatas a quimioterapia con un esquema que contenga taxanos y antraciclinas. Los regímenes basados en taxanos sin antraciclinas [como el esquema TC (docetaxel + ciclofosfárida)] pueden ser una alternativa en pacientes seleccionados (como aquellos con riesgo de complicaciones cardíacas) (48).

Respecto a la duración del tratamiento quimioterápico, en base a la literatura publicada, se considera que 5-6 meses de tratamiento es lo óptimo (49).

Estas recomendaciones son aplicables a las pacientes con tumores T1a-b que sean candidatas a tratamiento adyuvante con quimioterapia.

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE CON TRASTUZUMAB

Diversos estudios han demostrado que las mujeres con tumores con sobreexpresión de HER2 tienen peor pronóstico, independientemente del tamaño tumoral y de si los RH son positivos o negativos, motivo por el cual se reconoce la sobreexpresión y/o amplificación del HER2 como factor de riesgo independiente y de mal pronóstico (25,30,31).

La administración adyuvante de trastuzumab (anticuerpo monoclonal de origen murino humanizado contra la oncoproteína HER2) durante un año, en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, ha demostrado en los diferentes estudios aleatorizados una disminución del riesgo de recaída del 50% y del riesgo de muerte en un 33%. El alto riesgo de recidiva de estos tumores justifica un tratamiento sistémico adyuvante con quimioterapia y trastuzumab (50-54).

Trastuzumab es un fármaco bien tolerado, aunque puede aparecer una disfunción cardíaca (normalmente reversible) por ello deberemos realizar a las pacientes una exploración de la función cardíaca basal y una monitorización periódica durante el tratamiento.

En aquellas pacientes con tumores T1a-b con sobreexpresión de HER2 que sean candidatas a tratamiento adyuvante con quimioterapia más trastuzumab, los esquemas más adecuados en base a los diferentes estudios serían el esquema de AC (adriamicina-ciclofosfárida) seguido

de taxanos en combinación con trastuzumab y posterior trastuzumab hasta completar un año, así como el esquema TCH (docetaxel + carboplatino + trastuzumab) (52).

#### FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS EN LOS TUMORES T1a-b, GANGLIOS NEGATIVOS

El cáncer de mama T1a-b tiene, por lo general, un excelente pronóstico a largo plazo, es por ello esencial identificar aquellos factores pronósticos adversos que implicarían un mayor riesgo de recurrencia. Para ello debemos hacer una revisión exhaustiva de la literatura.

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (55) que ha estudiado el pronóstico de 4.113 mujeres con cáncer de mama T1a-b (T1a = 1299 y T1b = 2815) de todos los subtipos, tratadas entre el año 2000 y el 2009. La tasa de recaída local y a distancia no es mayor del 10% en ninguno de los subtipos, con una mediana de seguimiento de 5,5 años. La SLP a los 5 años para pacientes con tumores T1a no tratados (n = 1.197) oscila entre el 93 al 98% y para pacientes con tumores T1b, tampoco tratados, del 90 al 96%. La SLP para los pacientes T1a que han recibido tratamiento es del 100% en todos los subgrupos (n = 102) y para los tumores T1b oscila del 94 al 96% (n = 609).

Los tumores con RE positivos/HER2 negativos son los que tienen mayores porcentajes de SLP, mientras que las pacientes con tumores triple negativos tienen los menores. En las pacientes con tumores HER2 positivos y RE negativos, la SLP a los 5 años en los tumores T1a (n = 49 pacientes) que no habían recibido tratamiento quimioterápico ni trastuzumab fue del 93%, y en los T1b (17 pacientes) fue del 94%. Para los pacientes con RE positivos/HER2 positivo, la SLP a los 5 años en los tumores T1a (102 pacientes) fue del 96% y en los tumores T1b (89 pacientes) fue del 94%.

El Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas (MDACC), el Instituto Europeo de Oncología (EIO), y el grupo Kaiser Permanente Northern California (KPNC) también han publicado sus resultados acerca de las pacientes diagnosticadas en estadio T1a-b NOM0 con enfermedad HER2 positiva. González-Angulo y cols. (56) estudiaron de forma retrospectiva el riesgo de recurrencia de las mujeres con cáncer de mama T1a-b teniendo en cuenta el estado del HER2. Se incluyeron en el estudio un total de 965 pacientes del MDACC, entre los años 1990 y 2002. Aquellas que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia o trastuzumab fueron excluidas.

La mediana de seguimiento fue de 74 meses. El 10% de las pacientes presentaban HER2 positivo o amplificado en el tumor. La SLP a los 5 años fue del 77% para pacientes con tumores HER2 positivos y del 93,7% para los tumores HER2 negativos (p = 0,001). La SLP a dis-

tancia fue del 86,4% en los tumores HER2 positivos y del 97,2% en los HER2 negativos (p = 0,001). En los tumores HER2 positivos el riesgo de recurrencia fue similar independientemente del estado de los RH. Curigliano y cols. (57) identificaron una población de 2.130 pacientes con cáncer de mama T1a-b, con ganglios negativos en el Instituto Europeo de Oncología entre el año 1999 y el 2006 y estudiaron el riesgo de recaída en cada subtipo tumoral. De ellos, 150 pacientes tenían tumores HER2 positivos. De estos ningún paciente recibió trastuzumab adyuvante, un 50% de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante en el subgrupo de RH negativos y más de un 90% recibieron terapia hormonal sola o en combinación con quimioterapia en el subgrupo de RH positivos.

La mediana de seguimiento fue de 4,6 años. En el grupo de tumores con RH positivos/HER2 negativo la SLP a los 5 años fue del 99% (95% CI, 96% a 100%) y del 92% (95% CI, 86% a 99%) en el caso de tumores RH positivos/HER2 positivo.

En el grupo de tumores con RH negativos/HER2 negativo la SLP a los 5 años fue del 92% (95% CI, 84% a 100%) y del 91% (95% CI, 84% a 99%) en los tumores RH negativos/HER2 positivo. En la serie publicada por KPNC (58) con 234 pacientes con tumores HER2 positivos T1a-b (de estos 171 no habían recibido quimioterapia ni trastuzumab), con un seguimiento de 5,8 años, se objetivó que la SLP locorregional a los 5 años en los tumores T1a fue del 97% (95% CI, 90,9% to 99,0%) y del 91,9% para los T1b (95% CI, 81,5% a 96,6%). En los tumores T1b de 1 cm la SLP locorregional fue del 89,4% (95% CI, 70,6% a 96,5%). En estos tres estudios se demuestra que los tumores T1a-b HER2 positivos (independientemente del estado de los RH) tienen un mayor riesgo de recaída que los tumores HER2 negativos con RH positivos.

La edad también parece estar relacionada con un mayor riesgo de recurrencia tumoral. Algunos estudios retrospectivos han demostrado que en estos tumores de estadio IA las pacientes menores de 50 años tienen peores porcentajes de SLP y SG, comparado con las pacientes mayores (59-63).

En el estudio de Chia y cols. y en el de Hanrahan y cols., el GH del tumor también parece ser un importante predictor de riesgo de muerte por cáncer de mama independientemente del tamaño tumoral (64,65), teniendo mayor riesgo de recaída los tumores con GH 3.

Por todo lo expuesto anteriormente, los autores que han investigado los tumores mamarios T1a-b, con ganglios negativos, concluyen que: las pacientes menores de 50 años al diagnóstico, los tumores con receptores hormonales negativos y/o HER2 positivo, la invasión linfovascular, el GH 3 y el elevado Ki-67 podrían considerarse factores pronósticos adversos y deberían tenerse en cuenta a la hora de decidir el mejor tratamiento adyuvante (59-75).

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO PARA LOS TUMORES T1a-b EN FUNCIÓN DE LAS DIFERENTES GUÍAS EN ONCOLOGÍA (31,32,76) (FIG. 1)

TUMORES T1a-b RECEPTORES DE ESTRÓGENOS POSITIVOS/HER2 NEGATIVO

Las recomendaciones para estos tumores en función de las diferentes guías internacionales para el cáncer de mama son las siguientes:

- Según el ASCO Educational Book de 2013 los tumores T1a deben recibir terapia adyuvante endocrina sin quimioterapia. En el caso de los tumores T1b, en pacientes postmenopáusicas con bajo/intermedio GH, y con RP > 20% y Ki-67 < 14%, el tratamiento de elección sería la terapia adyuvante endocrina únicamente. En pacientes premenopáusicas, considerar realizar un Oncotype® o Mammaprint®, y en el caso de alto riesgo de recurrencia deberemos administrar tratamiento adyuvante con quimioterapia seguido de terapia endocrina adyuvante. En el caso de bajo riesgo de recurrencia administraremos terapia adyuvante endocrina sin quimioterapia. Y, finalmente, en el caso de riesgo intermedio el tratamiento adecuado será la terapia endocrina adyuvante.
- En base a las guías St. Gallen de 2013 y las guías NCCN, los tumores p T1a deben ser manejados sin quimioterapia adyuvante, únicamente con hormonoterapia adyuvante. En los tumores T1b deberemos solicitar un Oncotype®/Mammaprint® en función de la disponibilidad de cada centro y si aparece un alto RR (definido como  $\geq 31$  en el caso

de Oncotype® o alto riesgo en el caso de Mammaprint®) deberemos pautar quimioterapia. En el caso de un RR intermedio por Oncotype® o de no ser posible la realización de una de estas dos plataformas genómicas deberemos valorar la necesidad de quimioterapia adyuvante en función de los factores pronósticos adversos (ver apartado “Factores pronósticos adversos en los tumores T1a-b, ganglios negativos”). En todos los casos pautaremos terapia endocrina.

TUMORES T1a-b HER2 POSITIVOS

Aproximadamente de un 10 a un 15% de los pacientes con cáncer de mama T1a-b N0 son HER2 positivos. Aunque los tumores p T1a-b N0M0 se asocian a buen pronóstico, la sobreexpresión de HER2 en estos pacientes conlleva un peor pronóstico con más recurrencias a distancia y menores supervivencias globales (77).

Las recomendaciones para estos tumores en función de las diferentes guías internacionales para el cáncer de mama son las siguientes:

- Según el ASCO Educational Book de 2013, las guías St. Gallen y las guías NCCN del año 2015, los pacientes con tumores T1a RE positivos/HER2 positivos deben recibir terapia adyuvante endocrina y se debería considerar quimioterapia adyuvante con trastuzumab en pacientes muy jóvenes (edad  $\leq 40$  años) y/o en tumores de alto grado histológico (GH 3). Si los RE son negativos, considerar quimioterapia con trastuzumab también en los pacientes con factores pronósticos adversos (ver aparta-

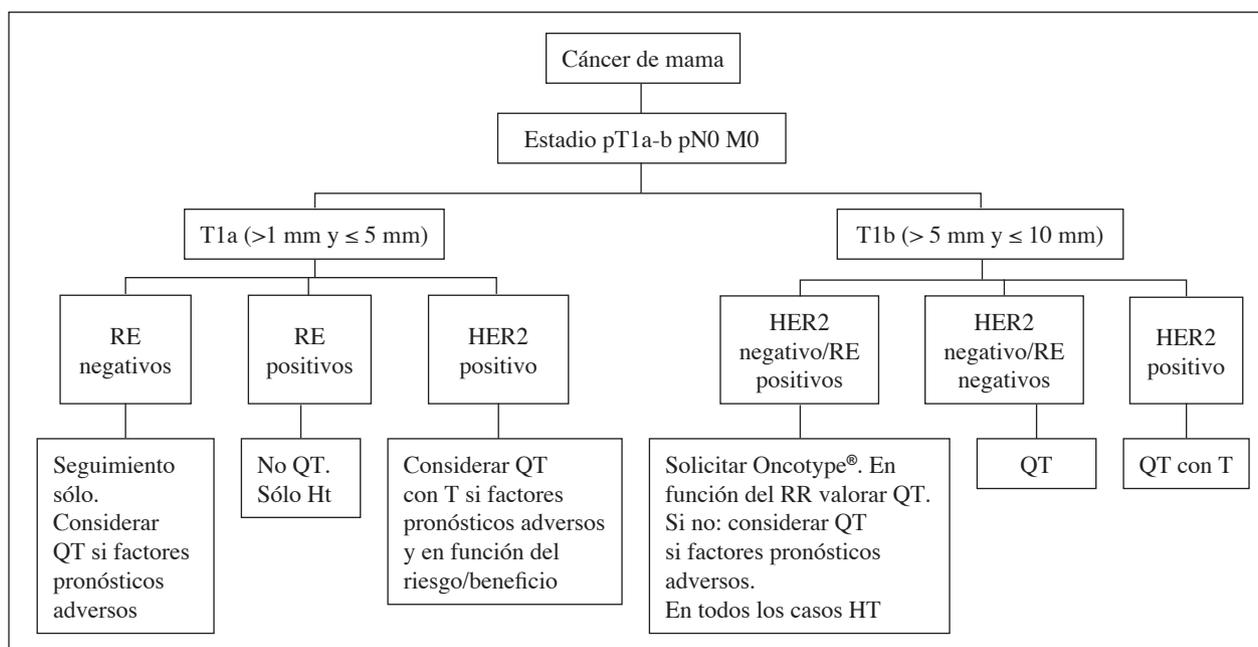


Fig. 1. Algoritmo para el tratamiento adyuvante de los tumores de mama pequeños (QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; RE: receptores de estrógeno; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; T: trastuzumab; RR: riesgo de recurrencia).

do “Factores pronósticos adversos en los tumores T1a-b, ganglios negativos”).

En el caso de tumores HER2 positivos T1b se debe considerar pautar quimioterapia asociada a trastuzumab y en todos aquellos tumores que sobreexpresen RH asociar terapia endocrina

#### TUMORES T1a-b RECEPTORES DE ESTRÓGENOS NEGATIVOS/HER2 NEGATIVO

Aquellos tumores sin expresión de receptores hormonales (RE/RP) y sin expresión de HER2 (denominados triples negativos) tienen un peor pronóstico que otros subtipos con recurrencias tempranas y más frecuentes y una elevada incidencia de metástasis viscerales y cerebrales (55,78).

Todas las guías actuales abogan por considerar tratamiento adyuvante con quimioterapia en los tumores T1a con factores pronósticos adversos (ver apartado “Factores pronósticos adversos en los tumores T1a-b, ganglios negativos”). En los tumores T1b triple negativos se debe considerar, en todos los casos, tratamiento con quimioterapia adyuvante.

#### CONCLUSIONES

La decisión de administrar tratamiento adyuvante sistémico debe estar basada en la sensibilidad del tumor al tratamiento, el beneficio de su uso y el riesgo individual de recaída (4). En la decisión final se debe tener en cuenta también la edad biológica del paciente, su *performance status*, las comorbilidades y, en la medida de lo posible, las preferencias del paciente.

El cáncer de mama T1a-b N0 tiene habitualmente un excelente pronóstico, por lo que la eficacia de administrar terapia adyuvante sistémica, particularmente quimioterapia es actualmente un tema controvertido. Las características biológicas y el fenotipo molecular juegan un importante papel en este caso. La mayoría de los datos existentes en la bibliografía acerca de estos tumores provienen de estudios retrospectivos y de pequeñas series de pacientes, pero los resultados vislumbran que el tamaño tumoral no es un predictor de pronóstico, dado que algunos pacientes con tumores T1a-b tienen un importante riesgo de recurrencia. En los últimos años plataformas moleculares como Oncotype® o MammaPrint® nos han proporcionado información pronóstica y han clasificado un 30-40% de estos tumores en riesgo intermedio o alto de recurrencia (79). Es por ello que el alto GH, la negatividad de los RE, la positividad del HER2, la alta proliferación medida por Ki-67, el alto riesgo tras la realización de Oncotype®/MammaPrint® y la edad muy joven al diagnóstico (< 50 años) son factores asociados a un peor pronóstico a largo plazo, independientemente del

tamaño tumoral. De hecho, aquellos pacientes con tumores subcentimétricos y con algunas de esas características desfavorables deberían recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia (79) (Fig. 1).

Como resumen de todo lo expuesto anteriormente, concluimos que, a pesar del buen pronóstico de esta población con tumores de mama pequeños, un subgrupo de estos pacientes tendrá una recaída por la enfermedad, es por ello que debemos identificarlos y pautar el tratamiento más adecuado en cada caso. Por ello es de vital importancia la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos y desarrollar estudios específicos para esta población, cada vez más frecuente, que nos ofrecerán nuevas terapéuticas y la posibilidad de conocer más acerca de la biología de estos tumores.

#### CORRESPONDENCIA:

Begoña Bermejo de las Heras  
Departamento de Oncología Médica y Hematología  
Instituto de Investigación Sanitaria-INCLIVA  
Avda. Blasco Ibáñez, 17  
46010 Valencia  
e-mail: begobermejo@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 2013;49:1374-403.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.V.
4. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24(Supl. 6):vi7-vi23.
5. Association of European Cancer Leagues. European Union Council Recommendation on Cancer Screening. Available from: <http://www.european-cancer-leagues.org/cancer-in-europe/resources-on-cancer-in-europe/82-eu-council-recommendation-on-cancer-screening.html> (2 July 2013, date last accessed).
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
7. Kennedy T, Stewart AK, Bilimoria KY, et al. Treatment trends and factors associated with survival in T1aN0 and T1bN0 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2918-27.
8. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al. A long-term follow-up study of survival in stage I T1N0M0 and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:355-66.
9. Moon TE, Jones SE, Bonadonna G, et al. Development and use of a natural history data base of breast cancer studies. *Am J Clin Oncol* 1987;10:396-403.
10. Stierer M, Rosen HR, Weber R, et al. Long term analysis of factors influencing the outcome in carcinoma of the breast smaller than one centimeter. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:151-60.

11. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:112-20.
12. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11:2090-100.
13. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, et al. Ten-year outcomes in a population based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004;22:1630-7.
14. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:227-37.
15. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
16. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-7.
17. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
18. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-6.
19. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
20. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4888-94.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
22. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
23. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1160-7.
24. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1168-76.
25. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes — dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-47.
26. Buyse M, Loi Sh, Van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1183-92.
27. Cusumano PG, Generali D, Ciruelos E, et al. Breast 2013. European inter-institutional impact study of MammaPrint. *The Breast* 2014.
28. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141(1):13-22. doi:10.1007/s10549-013-2666-z.
29. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al., American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5287e312.
30. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al., Panel members. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319e29.
31. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). National Comprehensive Cancer Network: Breast Cancer, version 1. 2015. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
33. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis* 2013;5:2-8.
34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
36. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-18.
37. Francis P, Regan M, Fleming G et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436-46.
38. Fisher 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;8:1483-96.
39. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A; GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group), Spain: Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: A study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003;14:833-42.
40. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
41. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71.
42. Martin M, et al. BICRG 001: 10-Yr Follow-up of TAC vs FAC Cancer Research 2010. SABCS Abstract S4-3.
43. Martin M, Seguí MA, Antón A, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363:2200-10.
44. Martin M, Lluch A, Seguí M, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing TAC with FAC: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008;26:Abstract 542.
45. Martin 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;100:805-14.
46. Citron 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;21:1431-9.
47. Francis P, Crown J, Di Leo A, et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:121-33.
48. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy 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;27:1177-83.

49. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:2053-65.
50. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
51. Piccart-Geghart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
52. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: Second interim efficacy analysis. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 2006; Abstract 52.
53. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
54. Viani G, Afonso S, Stefano E. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 2007;7:153.
55. Vaz-Luis I, Ottesen R, Hughes M, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: A multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2014;32:2142-50.
56. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009 27:5700-6.
57. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5693-9.
58. Fehrenbacher L, Capra AM, Quesenberry CP Jr, et al. Distant invasive breast cancer recurrence risk in human epidermal growth factor receptor 2-positive T1a and T1b node-negative localized breast cancer diagnosed from 2000 to 2006: A cohort from an integrated health care delivery system. *J Clin Oncol* 2014;32:2151-8.
59. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-94.
60. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009;208:341-7.
61. Kwon JH, Kim YJ, Lee KW, et al. Triple negativity and young age as prognostic factors in lymph node-negative invasive ductal carcinoma of 1 cm or less. *BMC Cancer* 2010;10:557.
62. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:112-20.
63. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11:2090-100.
64. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, et al. Ten-year outcomes in a population based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004;22:1630-7.
65. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952-60.
66. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27:5700-6.
67. Hanrahan E, Valero V, Gonzalez-Angulo A, et al. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): A review of the literature. *J Clin Oncol* 2006;24:2113-22.
68. Livi L, Meattini I, Saieva C, et al. Prognostic value of positive human epidermal growth factor receptor 2 status and negative hormone status in patients with T1a/T1b, lymph node-negative breast cancer. *Cancer Epub* 2011 October 25.
69. Kwon JH, Kim YJ, Lee K-W, et al. Triple negativity and young age as prognostic factors in lymph node-negative invasive ductal carcinoma of 1 cm or less. *BMC Cancer* 2010;10:557.
70. Tanaka K, Kawaguchi H, Nakamura Y, et al. Effect of HER2 status on risk of recurrence in women with small, node-negative breast tumours. *Br J Surg* 2011;98:1561-5.
71. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, et al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2- positive breast cancer. *Cancer* 2011;117:5461-8.
72. Horio A, Fujita T, Hayashi H, et al. High recurrence risk and use of adjuvant trastuzumab in patients with small, HER2-positive, node-negative breast cancers. *Int J Clin Oncol Epub* 2011 June 18.
73. Cancellio G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis in women with small (T1mic, T1a, T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:713-20.
74. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA, et al. Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer* 2011;11:325-31.
75. Amar S, McCullough AE, Tan W, et al. Prognosis and outcome of small (<= 1 cm), node-negative breast cancer on the basis of hormonal and HER-2 status. *Oncologist* 2010;15:1043-109.
76. Perez-Garcia J, Muñoz-Couselo E, Cortes J. The effect of biology in the treatment of small breast tumors. 2013 ASCO Educational Book. Available at: [asco.org/edbook](http://asco.org/edbook)
77. Yap K, MD, Tripathy D. A Review of the Management of T1a/bN0 HER2-Overexpressed Breast Cancer. *The American Journal of Hematology/Oncology* 2015;11(1).
78. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2009;28:1684-91.
79. Tryfonidis K, Zardavas D, Cardoso F. Small breast cancers: When and how to treat. *Cancer Treatment Reviews* 2014; 40:1129-36.

# Tratamiento endocrino adyuvante en cáncer de mama. Estado del arte

J. I. CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ, C. ESTEBAN ESTEBAN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

## RESUMEN

Los últimos años han producido muchos ensayos clínicos de larga duración que han cambiado varios de los estándares vigentes. Los nuevos estándares pueden resumirse así (entre paréntesis, los ensayos clínicos):

Las mujeres premenopáusicas deben recibir 10 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno (ATLAS, aTTom).

El tratamiento estándar con un inhibidor de aromataasa (IA) debe ser por el momento de 5 años. No tenemos evidencias para recomendar tratamientos más prolongados con monoterapia de IA.

En mujeres menopáusicas el tratamiento secuencial 2-3 (tamoxifeno-IA) es superior a 5 años de tamoxifeno (IES) y equivalente a 5 años de IA (TEAM).

En mujeres menopáusicas el tratamiento con un IA puede ser beneficioso aunque hayan pasado hasta 7 años desde la cirugía sin IA, aunque haya recibido tamoxifeno durante 5 años (MA17).

La asociación de SO y tamoxifeno puede beneficiar a subgrupos de peor pronóstico de mujeres premenopáusicas (SOFT-TEXT).

Las mujeres menores de 35 años pueden beneficiarse especialmente de la asociación exemestano-SO (SOFT).

**PALABRAS CLAVE:** Premopáusicas. Menopáusicas. Tamoxifeno. Inhibidores de aromataasa. Diez años de tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

Se define el “estado del arte” como “el calco censurable de la expresión inglesa, que debe traducirse por expresiones como *estado o situación actual*, o últimos avances, o *estado de la cuestión*” (1). Sin embargo, a pesar del magisterio de la Real Academia Española, recurrimos a la traducción literal de la expresión inglesa

## ABSTRACT

*In the last years several long-term clinical trials have published data, and that has changed some of the established standards of treatment. These changes can be summarized as follows (in brackets, clinical trials):*

*Premenopausal women must receive 10 years of adjuvant treatment with tamoxifen (ATLAS, aTTom).*

*Standard adjuvant treatment with an aromatase inhibitor (AI) must still be for 5 years. There are no evidences to recommend more prolonged therapies.*

*In premenopausal women sequential therapy 2-3 (tamoxifen-AI) is better than 5 years of tamoxifen (IES) and equivalent to 5 years of an AI (TEAM).*

*In postmenopausal women treatment with an AI can be useful until 7 years after surgery without AI, and although tamoxifen has been used during 5 years (MA17).*

*Combined use of ovarian suppression (OS) and tamoxifen can be useful in poor-prognosis groups in premenopausal women (SOFT-TEXT).*

*Women younger than 35 years may benefit specially of the association exemestane-SO (SOFT).*

**KEY WORDS:** Premonopausal. Postmenopausal. Tamoxifen. Aromatase inhibitors. Ten-years therapy.

porque si en algo se expresa el arte de la medicina es en el tratamiento hormonal adyuvante del cáncer de mama. Tantas son las opciones y posibilidades que la evidencia científica se ha ido construyendo poco a poco. Además, dada la –afortunadamente– larga supervivencia de estas pacientes, los ensayos clínicos que construyen la evidencia de la hormonoterapia precisan de muchos años para obtener resultados. Y mientras tanto, los oncólogos

tenemos que tratar todos los días a nuestras pacientes, haciendo de las decisiones terapéuticas diarias, con datos limitados de los ensayos clínicos, o directamente con ausencia de estos, un “estado del arte”.

En este contexto, una revisión del estado actual del tratamiento adyuvante del cáncer de mama es en realidad un repaso a las novedades, dando por sentadas las bases más ampliamente consolidadas desde hace años. No obstante, y con fines puramente didácticos para los especialistas más jóvenes, repasaremos de forma global la doctrina científica del tratamiento de estas pacientes.

#### TRATAMIENTO HORMONAL ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ

Está fuera de toda duda razonable que en el cáncer de mama hormonosensible (60-70% de los casos) el tratamiento hormonal adyuvante durante 5 años en el cáncer de mama precoz (hasta el estadio IIIA), como complemento de la cirugía, de la quimioterapia cuando esté indicada, y de la radioterapia local, contribuye de forma significativa a prolongar no sólo el tiempo libre de recaída, sino también la supervivencia global (2). Por lo tanto, la indicación de la hormonoterapia adyuvante no es motivo de controversia.

Como tampoco lo es que las mujeres premenopáusicas y las menopáusicas deben recibir tratamientos diferentes. Y también sabemos que existen dos formas diferentes de eliminar el efecto de los estrógenos sobre las células tumorales, ambas aplicables de forma diferencial a las pacientes atendiendo a su estado hormonal (pre- o menopáusico). Por un lado, se puede suprimir manipulando el efecto a nivel celular con antiestrógenos, como el tamoxifeno, que compite con el estrógeno a nivel del receptor, suprimiendo su acción por un mecanismo de competitividad. El tamoxifeno ha quedado como el tratamiento de elección en las mujeres premenopáusicas, con una duración (estándar) de al menos 5 años. Este tratamiento es de los más antiguos de la oncología, pues los primeros estudios proceden de mediados de los años 70, cuando se compararon tratamientos de 1 o 2 años frente a no tratamiento (3,4). El segundo mecanismo alternativo de tratamiento hormonal es la supresión total de los estrógenos: con los análogos LHRH en la mujer premenopáusica, y con los inhibidores de aromatasa en la menopáusica.

Repasaremos los principales datos establecidos de todos los tratamientos, tanto en mujeres premenopáusicas como menopáusicas, e iremos planteando las principales controversias pendientes.

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE CON TAMOXIFENO

Los datos más extensos sobre el efecto del tamoxifeno adyuvante proceden de los metaanálisis del Early

Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), la última de cuyas actualizaciones se ha publicado en 2011 (5). En ella revisan el resultado a largo plazo del tratamiento hormonal adyuvante en más de 21.000 mujeres procedentes de 20 ensayos clínicos randomizados que comparaban tamoxifeno durante 5 años con placebo u observación. Este metaanálisis demuestra que el tamoxifeno reduce sustancialmente la tasa de recaídas durante los años 0-4 (RR 0,53) y también durante los años 5-9 (RR 0,68); pero, además, el efecto beneficioso del fármaco se mantiene durante los primeros 15 años desde el inicio del tratamiento (RR 0,70;  $p < 0,00001$ ). En todos los periodos de tiempo la reducción media de la tasa de recaída es del 39% (RR 0,61 para cualquier recaída y 0,62 para la aparición de enfermedad contralateral; este dato sirve para justificar el efecto protector del tamoxifeno sobre la mama contralateral). Además, demuestra otro hecho muy importante: que las curvas de supervivencia de las pacientes tratadas y no tratadas no convergen después del año 10, lo que significa que hay una ganancia anual absoluta continua en la supervivencia hasta el año 15. Este beneficio se observa exclusivamente en las mujeres con tumores con RH+, y especialmente en las que tienen tumores muy ricos en receptores. Los autores concluyen que 5 años de tamoxifeno probablemente curen a muchas pacientes en lugar de retrasar una recaída inevitable.

#### CONTROVERSIA: DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO

Ha sido uno de los motivos de controversia más extendidos en el tiempo, y que sólo recientemente parece haberse resuelto.

#### TRATAMIENTO DURANTE 5 AÑOS O MENOS

La superioridad del tratamiento de 5 años sobre los 2 años quedó claramente establecida hace ya muchos años (6), y confirmado en los extensos metaanálisis del EBCTCG (7). Los 5 años de tratamiento con TAM han sido uno de los estándares más universalmente aceptados. Una de las conclusiones más llamativas del metaanálisis mencionado es que las reducciones en la mortalidad y la recaída durante los años 0-4 fueron igual de intensas en los ensayos con 1-2 años de tamoxifeno que con 5 años, y que los efectos diferenciales sobre recaída y mortalidad del fármaco no se empezaron a apreciar hasta los años 5-9 después del diagnóstico. Además, un 18% de las pacientes asignadas a tratamientos de 5 años sólo lo tomaron durante 2, por lo que cabe suponer que con un mejor cumplimiento las diferencias de efecto entre los 2 y los 5 años de tratamiento con tamoxifeno serían aún mayores.

TABLA I

RESUMEN DE LOS EC LLEVADOS A CABO EN ADYUVANCIA CON HORMONOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA RH+

<i>Ensayo clínico/escenario</i>	<i>Tiempo antes/después de la randomización (R)</i>											
	5	4	3	2	1	R	1	2	3	4	5	
<i>Adyuvancia de inicio</i>												
ATAC (15): Menopáusicas, RH + T 60 m; S 100 m												-----> TAM -----> ANA -----> TAM + ANA -----> TAM + GOS
ABCSG-12 (49): Premenopáusicas, RE/RP+ T 36 m; S 47,8 m												-----> ANA + GOS -----> TAM + GOS + ZOL -----> ANA + GOS + ZOL -----> TAM
BIG 1-98 (16): Menopáusicas RH+ T 60 m; S 71 m (cambio), 76 m (mono)												-----> LET -----> TAM (2 a) + LET (3 a) -----> LET (2 a) + TAM (3 a)
<i>Tratamiento secuencial</i>												
ABCSG-8 (22): Menopáusicas, RE/RP+, no QT T 60 m; S 72 m												-----> TAM -----> TAM (2 a), ANA (3 a)
TEAM (50): Menopáusicas, RE/RP+ T 60 m; S 61 m												-----> EXE -----> TAM (2 <sup>1/2</sup> a), EXE (2 <sup>1/2</sup> a)
IES (17): Menopáusicas, RE+ o desconocidos T 2 ó 3 años (5 en total); S 55 m							TAM (2-3 a)					-----> EXE -----> TAM
ITA (20): Menopáusicas, RE +, GL + T 2 o 3 años (5 en total); S 64 m							TAM (2 a)					-----> TAM -----> ANA
ARNO 95 (21): Menopáusicas, sensibles HT T 36 m, S 30 m							TAM (2 a)					-----> TAM -----> ANA
<i>Prologación adyuvancia</i>												
MA.17 (31): Menopáusicas, RH + 5 a de TAM, después R T 60 m, S 64 m							TAM (5 a)					-----> LET -----> Placebo
ABCSG-6 <sup>a</sup> (51): Menopáusicas, sensibles HT 5 a de TAM, después R T 36 m, S 62 m							TAM (5 a)					-----> LET -----> Placebo
NSABP B-33 (52): Menopáusicas, RH + 5 a de TAM, después R T 60 m, S 30 m							TAM (5 a)					-----> EXE -----> Placebo
ATLAS (11): Pre y menopáusicas RH + 5 a de TAM, después R T 60 m, S 62 m							TAM (5 a)					-----> TAM -----> STOP
aTToM (12): Pre y menopáusicas RH + o desc 5 a de TAM, después R T 36 m, S 62 m							TAM (5 a)					-----> TAM -----> STOP
<i>Comparación de IA</i>												
MA.27 (24): Menopáusicas RH + T 60 m, S 49 m												-----> EXE -----> ANA

-----&gt; Placebo

-----&gt; Tamoxifeno

-----&gt; Inhibidor de aromatasa

T: tiempo de tratamiento; S: tiempo de seguimiento; R: randomización; HT: hormonoterapia; RH: receptores hormonales; RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona; QT: quimioterapia; GL: ganglios linfáticos; TAM: tamoxifeno; EXE: exemestano; LET: letrozol; ANA: anastrozol.

### TAMOXIFENO DURANTE MÁS DE 5 AÑOS

Los ensayos clínicos más antiguos que compararon 5 vs. 10 años de tamoxifeno no fueron concluyentes (8,9). De hecho, el estudio que reclutó más pacientes, el NSABP-14 (10), que randomizó más de 1.100 pacientes a recibir placebo o tamoxifeno durante 5 años adicionales después de 5 años de tratamiento hormonal mostró un resultado significativamente peor para las pacientes que recibieron el fármaco (DFS de 82% en el brazo de placebo vs. 78% en el brazo de TAM;  $p = 0,03$ ). Después de estos estudios, durante muchos años se ha aceptado de forma universal que 5 años de tratamiento con tamoxifeno era el estándar más adecuado.

Sin embargo, esta mentalidad ha cambiado (o está cambiando, porque no es un cambio unánime ni inmediato) con la aparición en 2013 y 2014 de los datos de dos grandes EC que llevaban activos muchos años, el ATLAS y el aTTom. Vamos a repasar ambos.

El estudio ATLAS (*Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter*) (11) es un ensayo clínico internacional que se ha desarrollado durante muchos años. En él, 12.894 mujeres con cáncer de mama precoz, y con RE+ comprobados, que ya habían recibido 5 años de adyuvancia con tamoxifeno, fueron randomizadas a recibir otros 5 años de tratamiento o placebo. Los resultados demuestran que la prolongación del tratamiento durante 5 años más reduce de forma significativa no sólo el riesgo de recaída ( $p = 0,002$ ), sino también la mortalidad por la enfermedad ( $p = 0,01$ ) e incluso la mortalidad por cualquier causa ( $p = 0,01$ ). Lo más llamativo es que casi todo este beneficio se produce en dos tramos: un beneficio más bien modesto durante los 5 años adicionales de tratamiento, y el principal beneficio aparece de forma tardía, en los 5 años siguientes a completar los 10 de tratamiento, es decir, a los 15 años del diagnóstico. La suma de ambos beneficios termina produciendo un beneficio adicional en el riesgo de recaída del 39% ( $p < 0,0001$ ), y de la mortalidad por cáncer de mama del 36% ( $p < 0,0001$ ). Los ES fueron los previsible, con un incremento de la tasa de adenocarcinoma endometrial (RR = 1,76) y de tromboembolismo pulmonar (RR = 1,74).

El estudio aTTom es un estudio británico con un diseño muy similar al del ATLAS: 5 años de tamoxifeno vs. 5+5 años de tamoxifeno en mujeres operadas y sin recaída (12). Sus resultados, con 6.953 mujeres randomizadas, confirman y refuerzan los del estudio ATLAS: se reduce el riesgo de recaída con una pauta similar a la del ATLAS: más discreta al principio del seguimiento (RR de 0,99 durante los años 5 a 6) y creciente con el paso del tiempo (RR de 0,84 durante los años 7 a 9, y RR de 0,75 a partir de entonces). Los ES son superponibles a los del ATLAS. El análisis combinado de los resultados de ambos estudios refuerza las diferencias a favor de los 10 años de tratamiento: riesgo de recaída ( $p < 0,0001$ ), mortalidad por cáncer de mama ( $p = 0,002$ ). En definitiva, parece evidente que 10 años de tratamiento con tamoxifeno en mujeres

premenopáusicas con cáncer de mama precoz con RH+ es superior a 5 años. Los efectos positivos de este tratamiento se manifiestan tardíamente, a partir de los 10 años.

### TRATAMIENTO ADYUVANTE CON INHIBIDORES DE AROMATASA

Al contrario del tamoxifeno, que antagoniza al estrógeno a nivel del receptor celular, los inhibidores de aromatasa inhiben la producción de estrógenos en la mujer posmenopáusica. La aromatasa es un enzima clave en la conversión de andrógenos (androstenediona y testosterona) procedentes de la glándula suprarrenal y del tejido especializado ovárico en estradiol (E1) y estrona (E2).

El establecimiento de que los inhibidores de aromatasa (IA) eran fármacos seguros y tolerables (13) dio lugar a una serie de ensayos clínicos que probaron estos fármacos en el entorno adyuvante, en general con dos planteamientos diferentes: como fármacos de primera línea en la adyuvancia, empleándolos durante 5 años, o secuenciales con tamoxifeno en pautas 2-3 o 3-2, para completar en todo caso 5 años de tratamiento hormonal adyuvante. Los beneficios absolutos de estos fármacos en las mujeres menopáusicas se han analizado en un reciente metaanálisis (14), en el que se concluye su superioridad con respecto al que ha sido el tratamiento hormonal adyuvante estándar durante muchos años. Se han publicado múltiples ensayos clínicos con estas dos pautas de tratamiento, que analizaremos de forma independiente.

### INHIBIDOR DE AROMATASA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE INICIAL

La comparación directa entre 5 años de tratamiento con un inhibidor de aromatasa (IA) y tamoxifeno se ha llevado a cabo en dos extensos estudios: el ATAC (15), en el que el IA era el anastrozol; y el BIG 1-98 (16), en el que se empleó el letrozol. En ambos estudios se demuestra que el IA disminuye el riesgo absoluto de recaída a los 5 años en comparación con el tamoxifeno. Además, en el metaanálisis antes mencionado (14) se comprueba que el paso de los años incrementa la magnitud del beneficio del IA en términos de riesgo de recaída (2,9% a los 5 años vs. 3,9% a los 8 años). Sin embargo, no se encontraron diferencias en ninguno de los dos estudios en la supervivencia global, así como tampoco en el metaanálisis (RR 0,94;  $p > 0,1$ , NS). En la tabla II se resumen los datos diferenciales de los dos estudios.

En términos de toxicidad ambos estudios demuestran que los perfiles son diferentes: con el tamoxifeno predominan el adenocarcinoma de endometrio, el sangrado vaginal y el tromboembolismo, mientras que con los IA son más frecuentes los problemas músculoesqueléticos (dolor óseo, artralgias, fracturas, pérdida de masa ósea).

TABLA II  
ENSAYOS CLÍNICOS QUE COMPARABAN IA CON EL TAMOXIFENO

<i>Estudio</i>	<i>N.º pacientes (IA/TAM)</i>	<i>Seg.</i>	<i>DFS</i>	<i>SG</i>	<i>RR 5 a<sup>(1)</sup></i>	<i>RR 8 a<sup>(2)</sup></i>
ATAC (18) (Ana vs. TAM)	2.548/2.514	100	HR 0,85 (p = 0,003)	HR 0,95; IC 95% (0,84-1,06)		
BIG-01 (23) (Let vs. TAM)	2.406/2.388	76	HR = 0,84 (p = 0,05)	HR 0,87; IC 95% (0,75-1,02); p = 0,08		
Metaanálisis ATAC+BIG 1-98 (14)	4.954/4.902			0,94 (p > 0,1, NS)	2,9%	3,9%

<sup>(1)</sup>RR 5a: diferencia del riesgo absoluto de recaída a los 5 años entre IA (9,6%) vs. TAM (12,6%); p < 0,00001. <sup>(2)</sup>Ídem pero a los 8 años.

#### PAUTAS SECUENCIALES DE INHIBIDOR DE AROMATASA Y TAMOXIFENO (PAUTAS 2-3) COMPARADAS CON TAMOXIFENO

Se han publicado varios estudios que evalúan la estrategia de cambiar a un IA durante 2-3 años después de un tiempo correspondiente de tamoxifeno (3-2), para cumplir en todo caso 5 años de tratamiento hormonal adyuvante. Son las conocidas como *pautas 2-3*. El estudio que más pacientes reclutó fue el ensayo IES (Intergroup Exemestane Study), que incluyó más de 4.700 pacientes comparando tamoxifeno durante 5 años vs. una pauta secuencial 2-3 con tamoxifeno/exemestano (17). A diferencia de los ensayos antes mencionados (ATAC y BIG 1-98), el estudio demostró no sólo una diferencia significativa a favor de la pauta secuencial en términos de supervivencia libre de progresión (DFS) (HR 0,68, p < 0,001), sino que un análisis actualizado demostró también una ventaja en términos de supervivencia global (HR 0,86, p < 0,04) (18). Estos hallazgos fueron confirmados por un metaanálisis (19) de otros tres estudios menos numerosos: el ITA (Italian Tamoxifen Anastrozol) (20), el ARNO 95 (Arimidex-Nolvadex) (21) y el ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) (22), en los que la secuencia 2-3 de IA-TAM se hizo con anastrozol y no con exemestano. En el metaanálisis se incluyeron

más de 4.000 pacientes, y aunque el seguimiento analizado fue algo más corto que en el IES (mediana de 30 m vs. 55,7 m), el análisis combinado de los tres estudios demostró una ventaja significativa para la secuencia no sólo en cuanto a DFS (HR 0,59, p < 0,0001), sino también en la reducción del riesgo de muerte por cualquier causa (HR 0,71, p < 0,037) (19). En la tabla III se muestra un resumen de los datos de estos cuatro estudios. Estos estudios demuestran que la estrategia terapéutica del cambio 2-3 es significativamente mejor que el tratamiento con tamoxifeno durante 5 años. Probablemente porque eliminan algunas recaídas tardías que se producen por aparición de resistencias al tamoxifeno al no rotar el tratamiento. Ahora bien, también se planteaba otra duda. Si el IA era más potente que el tamoxifeno, ¿el tratamiento de 5 años con el IA no sería más potente que el tratamiento secuencial 2-3? Esa duda se ha resuelto con otros dos ensayos clínicos, el BIG 1-98 y el TEAM.

#### PAUTAS SECUENCIALES DE INHIBIDOR DE AROMATASA Y TAMOXIFENO (PAUTAS 2-3) COMPARADAS CON INHIBIDOR DE AROMATASA

El ensayo clínico BIG 1-98 fue el primero –y el único– en hacer la comparación directa entre las cuatro opciones

TABLA III  
ESTUDIOS QUE COMPARAN 2-3 AÑOS DE TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO SEGUIDOS DE UN IA FRENTE A 5 AÑOS DE TAMOXIFENO COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

<i>Estudio</i>	<i>N.º pacientes</i>	<i>Seguimiento (m)</i>	<i>DFS</i>	<i>OS</i>
IES (29)	4.724	55,7	HR 0,76 (p = 0,0001)	HR 0,83* (p = 0,05)
ITA (30)	448	64	HR 0,56 (p = 0,01)	HR 0,56 (p = 0,1)
ARNO 95 (32)	979	30,1	HR 0,66 (p = 0,49)	HR 0,53 (p = 0,045)
ABCSG 8 (27)	3.714	72	HR 0,79 (p = 0,038)	HR 0,77 (p = 0,025)

\*Tan sólo aplicable al grupo de pacientes con RE+. DFS: supervivencia libre de enfermedad; OS: supervivencia global; HR: Hazard Ratio; m: meses.

de tratamiento: tamoxifeno x 5 años, un IA (letrozol en este caso) x 5 años y las dos opciones de tratamiento secuencial 2-3: tamoxifeno-letrozol y letrozol-tamoxifeno (16). Con una mediana de seguimiento de 76 meses no se encontraron diferencias entre sí en los tres brazos en los que estaba presente el letrozol. Sin embargo, se encontró que las mujeres tratadas con letrozol sólo tenían menos recaídas precoces que las tratadas en los dos brazos de tratamiento secuencial 2-3, y que este hecho afectaba especialmente a las pacientes con adenopatías axilares positivas (diferencia del 1,4% en las mujeres N- [3,5% vs. 4,9%], y del 2,3% en las mujeres N+ [12,4% vs. 14,7%]). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre las pacientes tratadas con letrozol durante 5 años y las que empezaron con letrozol y cambiaron a tamoxifeno en pauta 2-3. Subrayamos este hecho porque es un argumento que sirve al clínico para, en caso de necesitar suspender el IA por motivos de toxicidad, cambiar de forma segura al tamoxifeno, teniendo evidencia de que esa maniobra no va a empeorar el resultado terapéutico final.

El otro estudio que ha explorado la comparación de un IA durante 5 años con la secuencia tamoxifeno-IA es el estudio TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter) (23). En él se incluyeron 9.779 mujeres menopáusicas, randomizadas a recibir durante 5 años tratamiento adyuvante con exemestano o con la secuencia 2-3 de tamoxifeno y exemestano. A los 5 años de seguimiento, ambos brazos eran equivalentes: el 86% de las pacientes del grupo del exemestano y el 85% del grupo de tratamiento secuencial seguían libres de enfermedad (HR 0,97, IC 95% 0,88-1,08,  $p = 0,60$ ). Datos que confirman los del estudio BIG 1-98 y dan soporte a la opción de cambiar un IA por el tamoxifeno en caso de que sea necesario hacerlo durante la adyuvancia (en general por problemas de toxicidad).

Con todos estos datos disponibles, en el tratamiento con los inhibidores de aromatasa (IA) todavía se plantean algunas controversias. Vamos a revisar las que, según nuestro criterio, son las más importantes, y son tres: a) si alguno de los IA es superior a los demás; b) si hay criterios para seleccionar pacientes para recibir tratamiento secuencial o con un IA; y c) si está justificado prolongar el tratamiento con un IA más allá de los 5 años. Las revisaremos en orden.

#### CONTROVERSIA: ¿HAY ALGÚN INHIBIDOR DE AROMATASA SUPERIOR A LOS DEMÁS?

Los datos de los párrafos que anteceden plantean esta duda, que no alcanza el nivel de controversia (aunque la plantearemos así por congruencia del texto): ¿alguno de los tres IA es superior a los demás?

El único ensayo clínico que realiza una comparación directa (en este caso entre el exemestano y el anastrozol) es el estudio MA27 (24). Reclutando 7.576 mujeres

menopáusicas, randomizadas a recibir anastrozol o exemestano durante 5 años, con 4,1 años de seguimiento demuestra que no hay diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad de los dos tratamientos (91,2% vs. 91%, respectivamente; IC 95% 0,87-1,18,  $p = 0,85$ ). Los perfiles de toxicidad fueron prácticamente superponibles. El otro estudio en marcha que compara a dos IA, anastrozol con letrozol, el estudio FACE, ha completado el reclutamiento pero todavía no ha publicado datos.

Por lo tanto, las evidencias disponibles permiten afirmar que los tres IA son equivalentes entre sí en cuanto a eficacia.

#### CONTROVERSIA: ¿HAY CRITERIOS PARA SELECCIONAR TRATAMIENTO SECUENCIAL O MONOTERAPIA CON UN INHIBIDOR DE AROMATASA?

Una vez establecido que en las mujeres menopáusicas el tratamiento con un IA es superior al tamoxifeno, como hemos visto, se plantea una nueva duda, dado que los estudios (IES, TEAM, etc.; ver tabla I) que hemos revisado demuestran que la monoterapia con un IA durante 5 años es equivalente al tratamiento secuencial tamoxifeno-IA: ¿existen criterios que permitan determinar si una paciente es candidata a recibir uno de estos dos tratamientos?

Para resolver esta duda se han llevado a cabo en muchos de estos estudios análisis de múltiples marcadores biológicos, intentando determinar si existen factores que permitan determinar por anticipado cuál de las dos estrategias (monoterapia o secuencial) es mejor en cada paciente. Para ello se han explorado la importancia de los receptores de estrógenos y progesterona (25-27) la co-expresión de HER2 (25) o la proliferación celular medida mediante la inmunohistoquímica (IHQ) de Ki-67 (28). Incluso se ha explorado si el valor del análisis de 21 genes puede condicionar la elección del tratamiento (29). Sin embargo, ninguno de estos estudios ha permitido determinar un perfil de paciente que pueda beneficiarse más del tratamiento secuencial tamoxifeno-IA o en monoterapia con un IA.

Esto circunscribe la decisión terapéutica a dos factores: las preferencias de la paciente y la toxicidad. Aunque los IA se toleran en general muy bien (igual que bien que el tamoxifeno) tiene un perfil de toxicidad diferente. Si con el tamoxifeno predominan los efectos sobre la mucosa endometrial, el incremento del riesgo de adenocarcinoma de endometrio y los fenómenos tromboembólicos, con los IA lo hacen los sofocos, los trastornos osteomusculares (artralgias, dolores óseos, pérdida de masa ósea) y el incremento de los niveles séricos de colesterol. Esto ha llevado a ASCO a recomendar que en las pacientes que van a recibir un IA se evalúe la calidad de la masa ósea y se empleen bifosfonatos y calcio-vitamina D (30).

Por otra parte, la equivalencia de ambas pautas de tratamiento ofrece al oncólogo más oportunidades de cambios en el tratamiento, en general condicionados por la toxicidad, como por ejemplo sustituir un IA por tamoxifeno después de 2-3 años de tratamiento, realizando *de facto* una pauta secuencial. Conviene recordar además que estos fármacos tienen efectos antagónicos sobre el metabolismo óseo: mientras que los IA deterioran la masa ósea, el tamoxifeno tiene un efecto protector sobre el hueso, mejorando la calidad de la masa ósea (30).

#### CONTROVERSIA: ¿CUÁL ES LA DURACIÓN ÓPTIMA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE AROMATASA?

El cáncer de mama es una enfermedad en la que el riesgo de recaída no desaparece nunca. En el metaanálisis del EBCTCG la mitad de las recaídas se producen entre los 5 y 15 años después de la cirugía, a pesar del tratamiento adyuvante con 5 años de tamoxifeno (2,5). Esto justifica la necesidad de explorar la conveniencia de prolongar el tratamiento hormonal adyuvante más allá de los 5 años.

Como ya hemos visto, estudios recientes (11,12) demuestran que el tratamiento con tamoxifeno durante 10 años produce mejores resultados que durante 5, en términos tanto de supervivencia libre de recaída como de supervivencia global. Sin embargo, con los IA tenemos todavía muy pocos datos sobre la conveniencia o no de mantener el tratamiento durante 10 años. De hecho, sólo tenemos datos de dos estudios que han prolongado el empleo de un IA después de 5 años de tamoxifeno. Y uno de ellos incompleto, como veremos a continuación. Pero por el momento no existen datos sobre el efecto que tendría el empleo de 10 años de un IA.

El primero –y más importante– de los dos estudios es el NCIC-CTG MA.1/BIG1-97, conocido habitualmente como el estudio MA17 (31). Este ensayo exploró el efecto de prolongar el tratamiento hormonal con letrozol durante 5 años en mujeres menopáusicas que ya habían recibido 5 años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno. Después de un seguimiento medio de 30 meses se observó una reducción muy importante del riesgo de recaída en el brazo de letrozol (HR 0,57,  $p = 0,00008$ ). Después de eso se levantó el ciego y se permitió a las mujeres del grupo de placebo recibir también letrozol. A pesar de que el 64% de las mujeres que originalmente estaban en el brazo de placebo se cruzaron al del letrozol, a los 64 meses de seguimiento todavía persistía un beneficio del 32% en DFS en el brazo del letrozol (32). Por otra parte, un análisis estadístico ajustando los resultados al cruzamiento de los brazos (*IPCW; inverse probability of censoring weighted*) ha permitido determinar que el beneficio neto de los 5 años adicionales de letrozol (descontando el efecto del cruzamiento) es 0,52 para la DFS y del 0,61 para la OS (en ambos casos, con  $p < 0,0001$ ) (33).

Este escenario permite hacer otros análisis. Por ejemplo, permite suponer que el tratamiento hormonal con un IA puede resultar beneficioso incluso después de un tiempo sin ese tratamiento. En las 1.579 mujeres del brazo de placebo que cambiaron a letrozol, cuando se comparan con las 804 que no cambiaron, se encuentra una reducción significativa del riesgo de recaída (HR corregido, 0,37,  $p < 0,0001$ ), a pesar incluso de que aquellas tenían peores factores pronóstico que estas. De estos datos se deduce que el tratamiento con un IA puede ser efectivo para reducir el riesgo de recaída incluso cuando se inicia 7 años después de la cirugía (34).

Otro ensayo clínico con un diseño idéntico, aunque con exemestano en lugar de letrozol, fue el NSABP-B33 (27). Sin embargo, este estudio tuvo que cerrarse prematuramente y abrir el ciego ante la publicación de los datos del MA17, que demostraban el beneficio del IA en esta población. De las 1.598 pacientes reclutadas cuando se abrió el ciego, el 72% de grupo de exemestano decidieron seguir con el tratamiento, y el 44% del grupo de placebo decidió cambiar a exemestano. Con 30 meses de seguimiento, la asignación original de exemestano produjo una mejora en la DFS a los 4 años con significación estadística en el límite (*borderline* en inglés) (91% vs. 89%; riesgo relativo [RR] = 0,68;  $p = 0,07$ ) y una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de recaída (RFS) a los 4 años (RFS; 96% vs. 94%; RR = 0,44;  $p = 0,004$ ).

Un metaanálisis de estos estudios por parte del EBCTCG (36) confirma que la prolongación del tratamiento con un IA durante 5 años, después de 5 años previos con tamoxifeno, produce, con una mediana de seguimiento de 2,5 años, un descenso absoluto de la tasa de recaída del 2,9% (descenso relativo, 43%;  $p < 0,00001$ ) y un descenso absoluto de la mortalidad del 0,5% (riesgo relativo, 27%;  $p = 0,11$ ). En todo caso, es muy probable que estos datos estén infravalorados por el cruce al tratamiento con IA de las mujeres de los brazos de placebo.

Por el momento, la información disponible se limita a estos datos. En los próximos años deberíamos tener la información de cuatro extensos ensayos clínicos (MA17R, NSABP-B42, IDEAL y ABCSG-16) que aclaren definitivamente esta cuestión.

#### PAPEL DE LA SUPRESIÓN OVÁRICA EN LA ADYUVANCIA DEL CÁNCER DE MAMA

Siguen existiendo muchas dudas en la aproximación terapéutica a las mujeres premenopáusicas con tumores RH+, sobre todo por lo que hace referencia al papel que juega en el tratamiento la supresión ovárica (SO), si es que juega alguno. ¿Añade beneficio la SO al tratamiento con tamoxifeno? Y en tal caso, ¿cuánto tiempo debe mantenerse la SO? ¿Qué papel juega la QT en la SO? ¿Se puede tratar a las mujeres premenopáusicas que tienen

SO con IA? Intentaremos aclarar todas estas cuestiones, o al menos plantear la información con la que contamos actualmente.

#### *SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA*

La función ovárica se puede suprimir en la mujer premenopáusica por varios métodos, tanto reversibles como irreversibles. El método reversible más extendido es el empleo de análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), goserelina, desloreina y leuprolide. Su principal limitación es que la SO es variable, dependiendo de factores de difícil control, como el peso corporal y la susceptibilidad personal, por lo que tienen un efecto que puede ser variable y difícil de controlar. La radiación de los ovarios (dosis única de 450 cGy, o 5 dosis hasta 1.000-2.000 cGy) es efectiva, pero con frecuencia también puede ser incompleta, y retornar de forma incontrolable. Los efectos citotóxicos de la quimioterapia sobre los ovarios son bien conocidos, y muchas mujeres premenopáusicas quedan amenorréicas con los primeros ciclos. Sin embargo, este efecto es impredecible (no tenemos factores predictivos que nos permitan saber quién va a quedar amenorréica) e irregular, y en muchas mujeres la función ovárica se recupera de forma incontrolable. La única técnica que produce una supresión ovárica permanente e irreversible es la ooforectomía quirúrgica.

Además de las incertidumbres que plantean las técnicas de SO, existe una incertidumbre mayor, todavía no resuelta: si la SO tiene efectos beneficiosos claros en el tratamiento del carcinoma de mama RH+ en las mujeres premenopáusicas.

#### *SUPRESIÓN OVÁRICA COMO MONOTERAPIA*

El metaanálisis de Oxford de 2005 demuestra el beneficio de la SO (7). En este extenso estudio, en el que se analizan 200 ensayos clínicos, se demuestra que en las 8.000 mujeres de menos de 50 años asignadas a SO frente a no tratamiento adyuvante, la SO produce una mejoría del riesgo de recaída del 31%, y de muerte por cáncer de mama también del 31%. El principal problema de este dato es que ya no existe la opción de no tratar a mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, aunque tengan tumores de buen pronóstico. Por otra parte, este efecto beneficioso de la SO se pierde al incorporar la QT, que en muchos de los estudios analizados se hace con pautas obsoletas, como CMF, que ya prácticamente no se usan de forma habitual en la adyuvancia.

Por otra parte, no existe ningún estudio que haga la comparación directa de la SO con el tratamiento estándar en esta población, que es el tamoxifeno. Ni tampoco tenemos datos del efecto que puede ejercer un IA en mujeres con la función ovárica suspendida.

#### *SUPRESIÓN OVÁRICA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA*

Los ensayos clínicos que han explorado esta opción terapéutica son también antiguos en la mayoría de los casos, pero parecen demostrar que la asociación de la SO y la quimioterapia mejora el pronóstico de algunos subgrupos de pacientes. Repasemos los estudios más importantes.

El estudio Intergroup 0100 (37) comparó, en mujeres premenopáusicas con tumores RE+ y axila positiva, demostró que la adición de LHRH a la quimioterapia con CAF mejora la DFS, pero esencialmente en el grupo de pacientes con menos de 40 años. El estudio IBCSG VIII obtuvo resultados similares, esta vez en pacientes con axila negativa. Randomizaron a estas mujeres a recibir tratamiento adyuvante con CMF, CMF seguida de goserelina durante 18 meses, o goserelina durante 2 años (38). La adición de la goserelina tuvo un efecto mínimo en la DFS, y de nuevo restringida en exclusiva a las pacientes menores de 40 años.

#### *SUPRESIÓN OVÁRICA ASOCIADA A TRATAMIENTO HORMONAL*

Como se ha dicho antes, carecemos de datos sobre el efecto que pueda tener en el pronóstico de las mujeres premenopáusicas con tumores con RH+ la asociación de la supresión ovárica al tratamiento hormonal. En esta circunstancia cabrían las dos opciones terapéuticas: asociar tamoxifeno, puesto que estamos hablando de mujeres premenopáusicas, y asociar a la SO un IA, dado que la SO como tal las convierte en pacientes menopáusicas.

Para contestar esta pregunta tienen gran trascendencia dos ensayos clínicos coordinados, el TEXT y el SOFT, diseñados para ser llevados a cabo de forma coordinada, y de los que también estaba previsto de forma prospectiva realizar análisis conjuntos de una parte de la población (39). Ambos estudios iban dirigidos a mujeres premenopáusicas, con tumores con RH+, operadas y tratadas o no con QT (este fue el factor de estratificación: QT sí/QT no). El estudio TEXT se diseñó para comparar tamoxifeno+SO (con análogo LHRH, radioterapia u ooforectomía) con exemestano+SO, en ambos casos durante 5 años. Por su parte, el estudio SOFT se diseñó para comparar en tres brazos: tamoxifeno, tamoxifeno+SO y exemestano+SO, en todos los casos también durante 5 años. Se diseñaron dos análisis diferentes: la comparación exemestano-tamoxifeno de los dos estudios y el análisis individual de cada uno de los estudios por separado. En conjunto se reclutaron 5.738 pacientes entre los dos estudios.

El primero de los análisis conjuntos prospectivos, la comparación de los brazos exemestano-SO vs. tamoxifeno-SO de ambos estudios, se publicó en 2014 (40). Con

una mediana de 68 meses, se analizaron los resultados de 4.690 mujeres de los dos estudios: 2.359 tratadas con exemestano+SO y 2.358 tratadas con tamoxifeno+SO. La DFS del grupo del exemestano es de 91,1%, y del tamoxifeno, del 87,3% (HR 0,72; 95% CI, 0,60-0,85;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, la principal diferencia se observó en el número de recidivas locales, no encontrándose diferencias en la supervivencia global (HR 1,14; 95% CI, 0,86-1,51;  $p = 0,37$ ) ni en la supervivencia libre de recaída a distancia. Los autores concluyen que en las mujeres premenopáusicas con cánceres de mama precoces y RH+, en las que se suprime la función ovárica, el tratamiento con exemestano disminuye de forma significativa el riesgo de recaída, en comparación con el tamoxifeno.

El segundo análisis publicado corresponde a la serie completa del estudio SOFT, ya publicado recientemente (41). Se trata de un ensayo fase III, en el que 3.047 pacientes se randomizaron en tres brazos: tamoxifeno, tamoxifeno+SO y exemestano+SO, en todos los casos también durante 5 años. Con una mediana de seguimiento de 67 meses, los autores encuentran que en la serie global la DFS fue del 86,6% en el grupo del TAM+SO y del 84,7% en el grupo del TAM, sin que eso suponga diferencias significativas (HR 0,83; 95% CI, 0,66-1,04;  $p = 0,10$ ).

Sin embargo, al hacer análisis por subgrupos sí se encuentran diferencias. En primer lugar, en el grupo de mujeres tratadas con quimioterapia adyuvante. En las pacientes de este estrato tratadas con TAM, la DFS a los 5 años fue del 78,0%, mientras que fue del 82,5% en el grupo tratado con TAM+SO (HR 0,78; 95% CI, 0,60-1,02). Además, en este grupo de pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante el exemestano+SO es significativamente más eficaz en términos de DFS que el TAM solo (85,7% vs. 78,0%; HR 0,65 [CI 0,49-0,87]  $p < 0,001$ ).

En segundo lugar, en las mujeres premenopáusicas un grupo de especial riesgo de recaída son las menores de 35 años (42,43). Pues bien, en este grupo de especial riesgo, se produjeron recaídas en un tercio de las pacientes tratadas sólo con tamoxifeno, mientras que aparecieron sólo en un sexto de las pacientes tratadas con exemestano+SO.

Por todo ello, los autores concluyen que, si bien en la serie completa la adición de la SO al tamoxifeno no parece aportar mejoras en la tasa de recaídas, ese beneficio sí es evidente en los grupos de riesgo especialmente alto: mujeres tratadas con quimioterapia adyuvante (entendiendo la quimioterapia no como un factor de riesgo sino como un factor de identidad, que permite identificar a las pacientes con factores de riesgo más desfavorables). Por otra parte, el beneficio del exemestano+SO es evidente sobre el tratamiento sólo con TAM, y se hace especialmente intenso en el grupo de mayor riesgo de recaída, las mujeres menores de 35 años.

#### TRATAMIENTO HORMONAL: ¿IGUAL PARA TODAS? A MODO DE CONCLUSIÓN

La mayoría de las pacientes que no recaen a los 5 años de tratamiento hormonal ya no lo van a hacer a largo plazo. Por poner un par de ejemplos, en el estudio MA17, la DFS en el grupo de placebo a los 4 años (es decir, a los 9 del diagnóstico) es del 87% (31). Y en el estudio ATLAS, la incidencia acumulada de recaída del cáncer de mama a los 10 años del diagnóstico en las mujeres que suspendieron el tamoxifeno a los 5 años es de tan sólo el 14,5% (11). Y, por el contrario, en el estudio SOFT, mientras que en el análisis global la supresión ovárica no parece añadir nada en términos de DFS al tamoxifeno, en grupos de especial riesgo, como el de las mujeres menores de 35 años, la adición del exemestano a la SO supone reducir a la mitad la tasa de recaídas que se producen en el grupo tratado con el estándar actual, el tamoxifeno (41). De todo esto se deduce que el reto actual del tratamiento hormonal adyuvante del cáncer de mama es ser capaces de refinar aún más las indicaciones, de forma que cada paciente reciba el tratamiento más eficaz para ella y sus características clínicas y biológicas concretas.

Los diversos estudios sobre las variables pronósticas conocidas no parecen arrojar más luz sobre lo que ya conocemos: que el tratamiento hormonal puede beneficiar especialmente a las mujeres con RE y RP positivos (44) y el tamaño tumoral y el estado ganglionar parecen ser los únicos factores pronósticos individuales (45). En el futuro inmediato, los test de expresión genética pueden jugar un papel significativo en la identificación de las pacientes que mejor puedan beneficiarse de según qué tipo de tratamiento hormonal. Con los que se tiene más experiencia es con el *recurrence score* (RS) del Onco-type (46) y con el *risk of recurrence* (ROR) del PAM50 (47). En un estudio de comparación directa entre ambos, parece que el ROR es el factor pronóstico molecular más potente para predecir la recaída tardía (entre los 5 y los 10 años) (48). Por otro lado, existen en el momento actual multitud de estudios que están evaluando el papel de las diversas plataformas genéticas disponibles en la actualidad, que nos proporcionarán datos en los próximos años.

Esta es solamente una de las múltiples opciones que tiene el tratamiento endocrino del cáncer de mama para seguir evolucionando, por lo que, lejos de pensar que la hormonoterapia ha alcanzado su techo de sofisticación, debemos seguir atentos a los múltiples y positivos cambios que vendrán en los años venideros.

#### SOBREVIVIENDO AL CÁNCER DE MAMA

Haber pasado un cáncer de mama es una experiencia especialmente traumática. Para muchas mujeres, además, el tratamiento adyuvante se prolonga en el tiempo 5 o 10 años. Ya se han comentado los principales efectos

secundarios del tamoxifeno y de los IA, y que son bien conocidos. Sin embargo, debemos recordar que, por ejemplo, en el análisis de los estudios TEXT-SOFT un 50% de las mujeres sufrían síntomas de depresión, un 58% insomnio y en torno a un 60% fatiga, lo que ofrece una idea del empeoramiento en la calidad de vida que pueden sufrir las pacientes con cáncer de mama en tratamiento adyuvante y de la necesidad de incidir en estrategias que mejoren todos los aspectos de tolerancia al tratamiento. Mejorar la atención psicológica, favorecer el ejercicio físico y el control del peso (recordemos además que la obesidad es un factor pronóstico adverso para la recaída) debe formar parte de la práctica habitual en el tratamiento de estas pacientes.

**CORRESPONDENCIA:**

José Ignacio Chacón López-Muñoz  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Virgen de la Salud  
Avda. de Barber, 30  
45071 Toledo  
e-mail: jignaciochacon@gmail.com

**BIBLIOGRAFÍA**

- Diccionario panhispánico de dudas de la Real Academia Española: voz "arte" (<http://lema.rae.es/dpd/srv/search?key=arte>)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. 'Nolvadex' Adjuvant Trial Organisation. *Br J Cancer* 1988;57:608-11.
- Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim analysis at four years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation. *Lancet* 1983;1:257-61.
- Davies C, Godwin J, et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level metaanalysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-84.
- Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1543-9.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1828-33.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-42.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-90.
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-16.
- Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.; abstr 5).
- Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431-42.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors vs tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-18.
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
- Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, et al.; BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-76.
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
- Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-70.
- Jonat W, Gnani M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching form adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991-6.
- Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5138-5147.
- Jakesz R, Jonat W, Gnani M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-62.
- Jakesz R, Gnani M, Greil R, et al. The benefits of sequencing adjuvant tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: 5 year-analysis of ABCSG Trial 8. Presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005 (abstr 13).
- Van de Velde CJH, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:321-31.
- Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27—A Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1398-404.
- Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1059-65.
- Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomised trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846-52.
- Bartlett JMS, Brookes CL, Billingham LJ, et al. A prospectively planned pathology study within the TEAM trial confirms that progesterone receptor expression is prognostic, but is not

- predictive for differential response to exemestane vs tamoxifen. Presented at: 2008 San Antonio Breast Cancer Symposium.
28. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labelling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: Results from Breast International Group trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008;26:5569-75.
  29. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829-34.
  30. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
  31. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
  32. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol* 2008;19:877-82.
  33. Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: Analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30:718-21.
  34. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008;26:1948-55.
  35. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: Intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965-71.
  36. Goss P, Mamounas E, Jakesz R, et al. Aromatase inhibitors (AIs) versus not (placebo/observation) as late extended adjuvant therapy for postmenopausal women with early stage breast cancer (BC): overviews of randomized trials of AIs after 5 years of tamoxifen. *Cancer Res* 2009;69(Supl.):abstr 4081).
  37. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for pre-menopausal women with axillary lymph-node positive, steroid hormone receptor positive breast cancer: Results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:2973-82.
  38. International Breast Cancer Study Group. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for pre-menopausal lymph node negative breast cancer—a randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-46.
  39. Regan MM, Pagani O, Fleming GF, et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Design of the TEXT and SOFT trials. *Breast* 2013;22:1094-100.
  40. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107-18.
  41. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436-46.
  42. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74.
  43. Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: Need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:44-51.
  44. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J Clin Oncol* 2007;25:2006-11.
  45. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1504-11.
  46. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: A TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829-34.
  47. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4273-8.
  48. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncoTYPE DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2783-90.
  49. Gnani M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-91.
  50. Jones SE, Cantrell J, Vukelja S, et al. Comparison of menopausal symptoms during the first year of adjuvant therapy with either exemestane or tamoxifen in early breast cancer: Report of a Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Trial Substudy. *J Clin Oncol* 2007;25:4765-71.
  51. Jakesz R, Samonigg H, Greil R, et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). *J Clin Oncol* 2005;23(Supl.): abstr 527):10s.
  52. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham L, et al. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): Intention-to-treat analysis of NSABP B-33. *Breast Cancer Res Treat* 100:A49, 2006(Supl. 1).

# Tratamiento médico adyuvante en cáncer de mama HER2 positivo

S. MORALES MURILLO<sup>1</sup>, A. VELASCO SÁNCHEZ<sup>2</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Oncología Médica y <sup>2</sup>Anatomía Patológica – Sección de Patología Molecular. Hospital Arnau de Vilanova, Lleida

## RESUMEN

La asociación de quimioterapia más trastuzumab ha conseguido una reducción de la mortalidad cercana al 50% en todos los subgrupos aunque existe controversia en aquellos tumores con tamaño inferior a 1 cm.

Se han estudiado diversas formas de administración del trastuzumab siendo la más efectiva la secuencia de quimioterapia con antraciclinas seguida del tratamiento concomitante con taxol más trastuzumab, aunque en tumores de pequeño tamaño se podrían obviar las antraciclinas. Quedan aspectos sin esclarecer como es el tratamiento adyuvante tras conseguir una respuesta patológica completa en la neoadyuvancia y la asociación de trastuzumab con otros fármacos antiHER2.

Aunque la toxicidad cardíaca es poco frecuente, sobre todo de forma grave, es importante monitorizar la función cardíaca dada su reversibilidad si se diagnostica de forma precoz y también tener en cuenta los factores de riesgo que pueden condicionarla.

**PALABRAS CLAVE:** Trastuzumab. Adyuvancia. Cáncer de mama.

## INTRODUCCIÓN

La expresión de la proteína de membrana HER2 en el cáncer de mama es un signo de mal pronóstico ya conocido desde hace muchos años y asociado a mayor agresividad y a peor pronóstico. Desde que los estudios de Slamon (1) demuestran el mayor beneficio clínico con la adición de trastuzumab al tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, la incorporación de los tratamientos dirigidos contra la expresión de HER2 se ha ido desarrollando en todos

## ABSTRACT

*The association of chemotherapy plus trastuzumab has achieved a reduction in mortality of approximately 50% in all subgroups although there is controversy in those tumours smaller than 1 cm.*

*We have studied different ways of administration of trastuzumab and the most effective remains the sequence of anthracycline followed by concomitant treatment with taxol and trastuzumab, although small tumours could avoid anthracyclines. Aspects remain unclear as adjuvant treatment after achieving a complete pathological response in the neoadjuvant and the association of trastuzumab with other antiHER2 drugs.*

*Although cardiac toxicity is rare, especially in severe form, it is important to monitor the cardiac function given its reversibility if diagnosed early and also consider the risk factors that may condition it.*

**KEY WORDS:** Trastuzumab. Adjuvant. Breast cancer.

los ámbitos del tratamiento del cáncer de mama, siendo en el contexto de la adyuvancia donde más rendimiento puede obtener. En el año 2005 se publican los resultados positivos del tratamiento adyuvante con trastuzumab y rápidamente se incorporan en la práctica asistencial.

Existen 6 grandes estudios que han analizado la eficacia de la adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante en pacientes HER2 positivos. En todos ellos hay un beneficio de la adición de trastuzumab a la quimioterapia en torno a una reducción de mortalidad alrededor del 30% (HR 0,53 a 0,86), ya sea la administración

de forma concurrente o secuencial al tratamiento con quimioterapia y en general en todos los subgrupos analizados, incluidos los pacientes con ganglios negativos, receptores hormonales positivos y tumores de menos de 2 cm. En total con 12.589 pacientes tratados se encuentra una HR de 0,78 (0,68-0,9) favorable a la adición de trastuzumab (2).

En la tabla I se resumen los resultados generales de dichos estudios, a destacar que los estudios NCCTG N9831 y NSABP B-31 se unificaron para publicar los resultados definitivos siendo interesante sobre todo para valorar el tratamiento con trastuzumab administrado de forma concomitante frente a secuencial a la quimioterapia como se detallará más tarde.

Sin embargo, 10 años después todavía existen lagunas o algunas situaciones especiales donde la magnitud de este beneficio puede quedar algo disminuida o al menos cuestionada. El motivo de esta revisión es analizar el beneficio del tratamiento con trastuzumab en el contexto de la adyuvancia teniendo en cuenta todas las situaciones clínicas que nos podemos encontrar.

#### DETERMINACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL HER2

Cada vez está más definida la importancia de la cuantificación de la expresión de HER2 para la selección del tratamiento del cáncer de mama existiendo dos métodos para su determinación: la inmunohistoquímica (IHC) que

utiliza anticuerpos que evalúan la cantidad de proteína HER2 en cada célula (HERCEPTEST) y por métodos de hibridación *in situ* (3) que cuantifica la expresión del gen HER2 y el centrómero del cromosoma 17 (CEP 17), que es donde está localizado el gen, y con ello se calcula el cociente HER2/CEP17 que nos cuantificará la expresión del HER2. En el año 2013 se actualizan las guías de evaluación del estatus de HER2 de la mano de las sociedades internacionales ASCO/CAP (4) y se dictan nuevos algoritmos que afectan tanto al análisis por IHC, añadiendo nuevos criterios de asignación de categorías (0, +1, +2 y +3), como a los análisis por FISH en los que se tiene en cuenta no sólo la razón HER2/CEP17 sino también el valor absoluto de copias del gen HER2 de tal manera que se establece como positivo a la expresión de más de 6 copias y/o un índice HER2/CEP17 igual o superior a 2.

Sin embargo hay que tener en cuenta 2 consideraciones importantes: la primera es que siempre ha existido una correlación con la expresión de HER2 y respuesta al tratamiento con trastuzumab ya sea en los estudios de mama metastásica (5), donde se observaba una mejoría en SLE de 17 meses frente a sólo 7 meses para los casos con una ratio HER2/CEP17 >3, como en el contexto de la neoadyuvancia que también ha establecido una clara correlación entre la expresión de HER2 por FISH y respuesta completa patológica con un 56% en aquellos casos con mayor número de copias del HER2 frente a un 22% en el grupo de menos amplificación (6), e incluso en análisis retrospectivos en estudios de adyuvancia (7)

TABLA I  
RESULTADOS DE LOS 6 GRANDES ESTUDIOS CON TRASTUZUMAB EN ADYUVANCIA

Estudio	Esquema de tratamiento	Administración trastuzumab	Número pacientes	HR	SLE
HERA	QT ≥ Obs.	Secuencial	2.698	0,76	2 a.: 77,4%
	QT ≥ H x 1 a.		1.703		8 a.: 87,6%
	QT ≥ H x 2 a.		1.701		8 a.: 86,4%
BCIRG 006	AC ≥ D	Concurrente	1.073	0,64	5 a.: 75%
	AC ≥ D+H ≥ H		1.074		5 a.: 84%
	Doce+Carbo+H ≥ H		1.075		5 a.: 81%
NCCTG N9831	AC ≥ T	Concurrente	1.087	0,52	5 a.: 71%
	AC ≥ T+H ≥ H		949		5 a.: 84%
	AC ≥ T ≥ H	1.097	5 a.: 80%		
NSABP B-31 NCCTG	AC ≥ T	Concurrente	1.990	0,52	4 a.: 73%
	AC ≥ T+H ≥ H		1.991		4 a.: 85%
FinHer	D/V ≥ FEC	Concurrente	116	0,65	5 a.: 73%
	D/V+H ≥ FEC		115		5 a.: 83%
PACS 04	FEC/ED ≥ Obs.	Secuencial	268	0,86	3 a.: 78%
	FEC/ED ≥ H		260		3 a.: 81%

HR: hazard ratio para supervivencia libre de enfermedad; SLE: supervivencia libre de enfermedad; H: trastuzumab; QT: quimioterapia; AC: adriamicina+ciclofosfamida; T: taxol; D: docetaxel; V: vinorelbina; FEC: 5FU+epirubicina+ciclofosfamida; ED: epirubicina+docetaxel.

se ha observado que pacientes con expresión de HER2 con dos cruces y con menor número de copias por FISH tienen menos beneficio del tratamiento con trastuzumab, aunque con menos significativo, y en alguna otra pequeña serie (8) también se observa que el mayor beneficio de este tratamiento aparece en el grupo que presenta más de 12 copias del gen del HER2 (Tabla II).

Y en segundo lugar en la práctica clínica existe una disparidad de procedimientos técnicos, dependiendo del centro o laboratorio, generando resultados diferentes; la evaluación de los resultados de la IHQ es un proceso, en gran parte, subjetivo; aquellos casos que presentan datos límite (+2) son testados mediante FISH, que también presenta diferencias en la aplicación de las técnicas dependiendo del laboratorio donde se practican, encontrándose una falta de uniformidad en la determinación del HER2 que viene a ser en la mayoría de las series (9) de alrededor de un 15%. Por tanto lo más importante a la hora de planificar un tratamiento adyuvante va a ser la determinación del *status* del HER2 que al final es el que nos predice el beneficio del tratamiento con trastuzumab.

#### BENEFICIO EN TUMORES PEQUEÑOS Y/O CON GANGLIOS NEGATIVOS

Con la mayor incorporación del tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2+, dado los resultados positivos sobre todo si se alcanza una respuesta completa patológica, así como los datos del doble bloqueo antiHER2, deja el entorno de la adyuvancia exclusivamente para tumores pequeños, por lo que el manejo del tratamiento adyuvante en estos tumores adquiere una gran relevancia.

En la mayoría de los estudios de adyuvancia con trastuzumab no se han incluido a las pacientes con tumores pequeños y/o con ganglios negativos; sólo en los estudios HERA y BCIRG 006 se incluyó un número significativo de pacientes con tumores pequeños y ganglios negativos (pT1cN0) y en ambos (10) se encontró un beneficio significativo del tratamiento con trastuzumab (HR 0,53) similar a la serie global (HR 0,54) y únicamente en el estudio del NSABP-B31 se incluyeron pacientes con tumores de 1,1 a 2 cm de tamaño y con ganglios negativos encontrándose también un beneficio similar al de la serie global (11).

En las guías internacionales se reconoce esta falta de estudios en tumores pequeños, sobre todo menores de 1 cm, por lo que no se deja establecida ninguna pauta y se debe de considerar el beneficio-riesgo. Sin embargo en las guías de Sant Gallen (12) se establece un punto de corte para el estadio IB (tumores de menos de 1 cm) a partir del cual se debe de recomendar el tratamiento adyuvante con trastuzumab.

En los estudios sin tratamiento adyuvante con trastuzumab (13), la expresión de HER2 es el factor de mal pronóstico más importante e independiente del tamaño y el estado ganglionar con una SLE a 5 años del 97% para las pacientes HER2 –frente a un 88% en las HER2 positivas con tumores en estadios T1N0. En otros estudios (14) se establece este mal pronóstico sobre todo para tumores de más de 1 cm con un riesgo de recidiva que se incrementa del 5,7% al 11,3% en HER2 positivas, mientras que en las paciente sin expresión de HER2 este riesgo únicamente pasa del 1 al 3,5 %.

Sin embargo son pocas las publicaciones que consideran el factor pronóstico de la expresión de HER2 para el grupo de tumores de menores de 1 cm y con ganglios negativos. En la serie de González Agudo (15) con 965 pacientes con tumores de menos de 1 cm y con ganglios negativos que no reciben tratamiento con trastuzumab se reporta una SLE a 5 años del 77 para HER2 positiva frente al 92% para pacientes HER2 negativas ( $p < 0,005$ ). Estos datos contrastan con la serie del estudio del Database (16) con 520 pacientes con estadios Ia-Ib (menores de 1 cm) que no encuentra diferencias entre los que reciben o no tratamiento adyuvante con una SLE a 5 años del 96% e incluso en los tumores con estadio Ib la SLE a 5 años fue también similar (del 94%) (Tabla III).

Recientemente se ha publicado un metaanálisis (17) con tumores en estadio pT1a,b N0 que ha estudiado tanto el valor pronóstico de la expresión de HER2 como el beneficio del tratamiento adyuvante con trastuzumab y se encuentra un incremento del riesgo de recidiva para la expresión de HER2 muy similar a la del fenotipo triple negativo, así como un beneficio del tratamiento adyuvante con trastuzumab.

También existen series retrospectivas que comparan 2 cohortes de pacientes con tumores pequeños y ganglios negativos que reciben tratamiento adyuvante con trastuzumab con las que no lo reciben. En la serie del

TABLA II  
ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE HER2 Y BENEFICIO DEL TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB

<i>Estudio</i>	<i>Situación</i>	<i>Expresión HER2</i>	<i>Pronóstico</i>
Kim (5)	Metastásico	HER2/CEP17 > 3	SLE: 17 m vs. 7 m
Yu (6)	Neoadyuvancia	Copias HER2	pCR: 51% vs. 22%
Dowsett (7)	Adyuvancia	HER2/CEP17 > 2	SLE 3 a 84 vs. 63%
Borley (8)	Adyuvancia	Copias HER2 > 12	SLE 5 a.: 100% vs. 60%

TABLA III  
EXPRESIÓN DE HER2 COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN TUMORES PEQUEÑOS Y CON GANGLIOS NEGATIVOS

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes HER2+</i>	<i>Características</i>	<i>HR</i>	<i>SLE HER2-</i>	<i>SLE HER2+</i>
Curigliano	150	T1a-b N0	2,4	RE+ 99% RE- 92%	RE+ 92% RE- 91%
Tanaka (13)	78	T < 2 cm N0	6,6	97%	88%
Press (14)	140	T2-N0	11,1*	85%	60%
González A (15)	965	T < 1 cm N0	2,6	93%	77%
Database (16)	520	T1a-b N0	1	96%	96%

\*Cálculo de riesgo relativo para recidiva a distancia.

Memorial Sloan Kettering Center (18) con 261 pacientes con tumores menores de 2 cm se encuentra una diferencia en SLE a 3 años significativa a favor del tratamiento con trastuzumab (97 vs. 82%) aunque no en la supervivencia global (99 vs. 97%). En la serie del grupo francés UNICANCER (19) con 276 pacientes con tumores de menos de 1 cm encuentra una SLE a 40 meses también favorable para el tratamiento con trastuzumab (99 vs. 93% p: 0,018). Finalmente el estudio publicado de Tognola (20) con 128 tumores menores de 2 cm encuentra diferencias significativas a favor del grupo tratado con trastuzumab con una SLE a 5 años del 95,9% frente a un 76,4% para el grupo sin tratamiento.

Ante la falta de estudios prospectivos que resuelvan la eficacia del tratamiento adyuvante con trastuzumab en tumores pequeños con ganglios negativos y el hecho de que cada vez este grupo de pacientes está adquiriendo una mayor magnitud, el estudio recientemente publicado por Tolaney (21) adquiere una gran importancia clínica. En este estudio se analiza de forma prospectiva una cohorte de 410 pacientes con estadios pT1-2N0, siendo la mitad de menos de 1 cm y que recibieron tratamiento adyuvante con taxol+trastuzumab semanal durante 12 semanas y continuando con trastuzumab cada 3 semanas hasta completar el año del tratamiento. La SLE que se alcanza a los 3 años es del 98,7%, y con sólo 12 eventos de los que únicamente 2 fueron metástasis a distancia. Además el esquema fue muy bien tolerado con ninguna toxicidad grado 4 y con apenas un 3% de toxicidad grado 3, destacando que sólo 14 pacientes presentaron neuropatía grado 3. Aunque es un solo brazo, los datos son comparables a la SLE a 5 años del 94% encontrada en la mayoría de las con tumores en estadio pT1-2N0 tratados con trastuzumab (16).

Por tanto parece claro que existe un beneficio del tratamiento adyuvante con trastuzumab, incluso en tumores pequeños aunque cuando el tamaño es menor de 1 cm la magnitud de este beneficio es más discreta y hay que tener en cuenta otras connotaciones a la hora de planificar un tratamiento adyuvante. El esquema propuesto en el estudio de Tolaney parece una buena opción para

este grupo de pacientes por su eficacia y bajo perfil de toxicidad.

#### DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE: 6-12-24 MESES

Aunque está plenamente establecida la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab en un periodo de 12 meses, dado que la mayoría de los estudios se han efectuado con este periodo de tratamiento (2), recientemente se han presentado los resultados con 2 periodos distintos de duración, a 6 meses y a 24 meses siendo interesante examinar los resultados.

El estudio francés Phare (22) analiza el beneficio del tratamiento con trastuzumab durante 12 meses frente a 6 meses, es un estudio de no inferioridad y no consigue el objetivo principal (HR 1,28 1,05-1,56), con una SLE a 4 años del 87% para el grupo de 12 meses de tratamiento frente al 84% en el grupo con 6 meses de tratamiento. Por lo que al no considerar que se asuma la no inferioridad queda desestimada la opción de tratamiento con trastuzumab durante 6 meses. No obstante los autores consideran que en el subgrupo de buen pronóstico que ellos mismos definen, la SLE a 3 años es muy similar entre los dos grupos (98%), por lo que en estos casos se podría llegar a considerar un tratamiento más corto.

También se han analizado los resultados del estudio HERA en el brazo de 2 años de tratamiento. Aunque en ASCO 2005 se publicaron los resultados positivos a 5 años del brazo de tratamiento de 1 año frente al control, se han estado esperando durante todos estos años los resultados del brazo de 2 años de tratamiento con trastuzumab. Finalmente en el congreso de ESMO 2012, Goldhirsch presenta los resultados del tratamiento con trastuzumab durante 2 años frente a un año siendo la SLE a 8 años de seguimiento similar en ambos grupos (75,8 vs. 76%) por lo que se considera que el tratamiento adyuvante con trastuzumab durante un año sigue siendo la terapia estándar.

#### ADYUVANCIA DESPUÉS DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA TRAS NEOADYUVANCIA

Con la incorporación del tratamiento con trastuzumab en la quimioterapia neoadyuvante tras los excelentes resultados del estudio NOAH (23), con un importante incremento de la respuesta completa patológica (pCR) y que ello se asocia con un notable beneficio en la supervivencia, cada día son más las pacientes que reciben trastuzumab en neoadyuvancia y también las que consiguen una pCR. El tratamiento adyuvante después de pCR todavía no está contemplado y en general se siguen las mismas directrices que en la adyuvancia, manteniéndose el tratamiento con trastuzumab hasta completar el año de tratamiento. Aunque no se han efectuado estudios que puedan demostrar el beneficio del tratamiento con trastuzumab en pacientes con pCR tras neoadyuvancia, existen algunas series (24) con datos retrospectivos que comparan el beneficio del tratamiento adyuvante con trastuzumab en esta cohorte de pacientes, no encontrándose ningún tipo de mejoría en las pacientes que consiguen pCR y que no reciben posteriormente tratamiento con trastuzumab.

Aunque su valor queda muy limitado al ser una serie retrospectiva con pocos pacientes que no reciben trastuzumab tras conseguir pCR (sólo 53), el excelente pronóstico de este grupo de pacientes con una SLE a 5 años del 95% nos pone en duda el mantener la adyuvancia con trastuzumab; además con la incorporación del doble bloqueo antiHER2 en la neoadyuvancia que consigue aumentar significativamente la pCR el enfoque del tratamiento adyuvante en este grupo debería ser investigado.

#### ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE CON TRASTUZUMAB

Una vez establecido el tratamiento adyuvante con trastuzumab durante 12 meses en pacientes con tumores HER2+ con tamaño superior a 1 cm y/o con afectación ganglionar, todavía no queda clara una serie de puntos como es si la administración de quimioterapia ha de efectuarse de forma concurrente o secuencial al tratamiento con trastuzumab, el papel de las antraciclina, combinaciones con otros fármacos antiHER2 y finalmente la administración subcutánea de trastuzumab.

En primer lugar en cuanto a la administración concomitante o secuencial hay que tener en cuenta que los 5 grandes estudios de trastuzumab en adyuvancia tienen esquemas diferentes, por lo que no va a ser fácil decidir cuál va a ser la mejor combinación. De todas formas cada estudio nos responde a una pregunta. En el estudio HERA (25) la administración de trastuzumab es secuencial y con un tiempo medio de aplicación del tratamiento desde el diagnóstico bastante tardío, de unos 8 meses, la mayoría de las pacientes recibieron tratamiento con

quimioterapia con antraciclina. La HR final para SLE es de 0,54 y con una SLE a 5 años del 85% frente a 77%.

Con los datos de este estudio parece razonable la administración de trastuzumab después de finalizar la adyuvancia y a pesar de un tiempo largo transcurrido después del diagnóstico inicial.

En el estudio N9831TG se compara la administración de trastuzumab de forma concomitante frente a secuencial y frente a no administración de trastuzumab (26). La SLE a 5 años para el brazo sin trastuzumab es la de peor resultado (71%) frente a la secuencial que es del 80% (HR 0,69), siendo la mejor la concurrente con un 84% y siendo también superior a la forma secuencial (HR: 0,77). Por lo que, según este estudio, la administración concomitante de la quimioterapia con trastuzumab nos ofrece un mayor beneficio.

El otro tema es la necesidad de la administración de antraciclina en adyuvancia HER2+ que ha sido muy cuestionada sobre todo por la incidencia de mayor cardiotoxicidad que se observa en los estudios pivotaes (1). En la mayoría de estudios se ha permitido la administración de antraciclina siempre que el trastuzumab se administre de forma secuencial a las antraciclina. El único estudio que compara un brazo sin antraciclina es el BCIRG 006 en el cual el brazo TCH (doctaxel+carboplatino+trastuzumab) se compara con el brazo de antraciclina seguido de taxol+trastuzumab y el brazo sin trastuzumab (27). Aunque en los datos iniciales parecía que el brazo sin antraciclina (TCH) ofrecía resultados similares al de antraciclina (AC-TH) pudiendo convertirse en una opción que evitaría las antraciclina, y siendo interesante sobre todo en pacientes sin co-expresión de TOPO-A2 donde el beneficio de las antraciclina está muy cuestionado. Sin embargo en los resultados finales publicados se encuentra que el brazo con mejores resultados es el de las antraciclina con una SLE a 5 años del 84% (HR 0,64) y también algo superior al brazo sin antraciclina que muestra una SLE a 5 años del 81%, por lo que las antraciclina todavía deben de formar parte del tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2 positivo.

Recientemente se ha incorporado una nueva formulación del trastuzumab que permite su administración por vía subcutánea. Esta formulación de trastuzumab subcutánea se ha desarrollado con 600 mg de trastuzumab y el excipiente rHUPH20 que es una hialuronidasa humana recombinante que permite la correcta difusión del trastuzumab a través del tejido subcutáneo. Esta formulación de trastuzumab ya ha sido autorizada por las autoridades reguladoras y existen varios ensayos que avalan su eficacia.

Los estudios HannaH y PrefHER han demostrado que la administración de trastuzumab por vía subcutánea es eficaz y segura. En el estudio HannaH, con un total de 512 pacientes randomizados (28), se demuestra una equivalencia similar tanto en las concentraciones de trastuzu-

mab como en la eficacia, incluso teniendo en cuenta el peso de las pacientes que oscilaban entre 60 y 80 kg, y en pacientes con concentraciones séricas superiores de trastuzumab en la administración endovenosa al ir dosificada por peso, no encuentra ninguna diferencia. Tampoco se encuentran diferencias en los efectos adversos, ni siquiera en los relacionados con la administración aunque son algo mayores para la forma subcutánea (47% frente a 37%).

En el estudio PrefHER se estudia la preferencia de las pacientes para ambas formulaciones (29), siendo la administración subcutánea la preferida sobre todo por el menor tiempo de administración y escasos efectos relacionados con su administración. Por este motivo la administración del trastuzumab por vía subcutánea es una opción segura y permite una mayor comodidad para un tratamiento prolongado como es la adyuvancia del cáncer de mama HER2 positiva.

En los últimos años se han desarrollado nuevos tratamientos que actúan en la vía HER2 con notable eficacia sobre todo en la enfermedad avanzada. Su incorporación en la fase precoz se ha desarrollado recientemente sobre todo en la neoadyuvancia con resultados positivos recientemente publicados (30) (NeoALTTO, NeoSphere, TryPhaena) con un mayor porcentaje de pCR con la administración de 2 fármacos contra la vía HER2.

El primer estudio que se ha publicado con la combinación de 2 fármacos antiHER2 en adyuvancia es el ensayo ALTTO que utiliza la combinación de trastuzumab con lapatinib. Aunque los resultados en la neoadyuvancia (NeoALTTO) fueron muy prometedores (31), consiguiéndose prácticamente doblar la pCR con la doble combinación, no ocurre lo mismo en el estudio de

adyuvancia. En el ALTTO (32) tras la adyuvancia con quimioterapia se randomizan a 3 brazos: la combinación de trastuzumab+lapatinib, la secuencia de trastuzumab y lapatinib, y el brazo considerado control con trastuzumab. La SLE a 4 años fue similar en los 3 brazos (88%, 87% y 88%). Además hay que tener en cuenta que el brazo con lapatinib sólo fue suspendido en el análisis previo por aparición de un mayor número de eventos de lo esperado. Aunque no se había llegado al número de eventos necesario para analizar los resultados, de momento no se ha considerado como positivos y por tanto no se contempla su uso en adyuvancia (Tabla IV).

Existen otros estudios en adyuvancia de los que todavía no se han publicado los resultados; los más importantes son el estudio Affinity que valora el doble bloqueo con trastuzumab+pertuzumab y el estudio Katherine que incorpora el fármaco TDM-1 en aquellos pacientes con mala respuesta a la neoadyuvancia.

#### ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD

Ante los excelentes resultados que se obtienen con estos tratamientos y la supervivencia a largo plazo que se consigue, es muy importante analizar la toxicidad sobre todo a largo plazo. En la mayoría de los estudios ya se constata que la toxicidad que produce el trastuzumab es muy escasa y poco relevante. En el estudio HERA (25) donde la aplicación del trastuzumab es secuencial a la quimioterapia y de uno o 2 años, únicamente se recogieron un 8% de eventos grados 3-4. En los estudios con tratamiento concomitante tampoco se constata un aumento de la toxicidad de la derivada del propio tratamiento

TABLA IV  
RESULTADOS DE LAS DIFERENTES FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE TRASTUZUMAB

<i>Estudio</i>	<i>Esquemas trastuzumab</i>	<i>HR</i>	<i>SLE</i>
HERA	Trastuzumab x 1 año	0,54	85% a 5 años
	Observación		77% a 5 años
N9831	Trastuzumab concurrente con QT	0,77	84% a 5 años
	Trastuzumab secuencial		80% a 5 años
	Observación		75% a 5 años
BCIRG 006	Con antraciclinas	0,64	84% a 5 años
	Sin antraciclinas	0,75	81% a 5 años
PHARE	Trastuzumab x 6 meses	1,28	84% a 4 años
	Trastuzumab x 12 meses		87% a 4 años
HERA 2 años	Trastuzumab x 1 año	1	75,8 a 8 años
	Trastuzumab x 2 años		76% a 8 años
HannaH	Trastuzumab subcutáneo	1	95% a 1 año
	Trastuzumab endovenoso		95% a 1 año
ALTTO	Trastuzumab	1	88% a 4 años
	Trastuzumab+lapatinib		87% a 4 años

con quimioterapia (27). La principal toxicidad producida por trastuzumab es la cardíaca que ya se observó en el estudio pivotal, sobre todo si se asociaba a antraciclinas (1) con un 16% de toxicidad cardíaca frente a un 3% en el grupo tratado solo con antraciclinas. Este hecho ha motivado una especial consideración a este tipo de toxicidad, sobre todo en el entorno de la adyuvancia y se ha tenido muy en cuenta en todos los ensayos con trastuzumab.

Considerando la toxicidad cardíaca propia del trastuzumab, en el ensayo HERA, al administrarse el trastuzumab sin quimioterapia, se puede cuantificar de forma más exacta. En este estudio se notificó una toxicidad cardíaca grado III-IV, una bajada de la función cardíaca por debajo del 50% y/o más de un 10% de descenso de la misma con respecto a la basal, del 16% en el grupo de tratamiento de trastuzumab durante un año, del 20% en el grupo de 2 años de tratamiento (33), mientras que en el grupo de control fue del 8,2%. Sin embargo en la mayoría de los casos esta toxicidad fue reversible y en menos del 1% fue considerado como grave.

En los estudios NSABP-B31+N9831 con administración concomitante del trastuzumab la toxicidad cardíaca superior a grado II fue del 10% en el brazo secuencial, mientras que en el brazo concomitante fue del 11%, por lo que con estos esquemas la toxicidad cardíaca es muy parecida y algo inferior al tratamiento secuencial del ensayo HERA, quizás porque en el HERA muchos pacientes recibieron tratamiento previo con antraciclinas durante más ciclos y por tanto con más dosis acumulativa. En cuanto a toxicidad cardíaca grave sólo fue del 2,8% en el brazo secuencial y del 3,3% en el concurrente mientras que en el brazo sin trastuzumab únicamente fue del 0,3%. Tampoco se objetivó un incremento de la toxicidad cardíaca a lo largo del tiempo y además fue reversible en el 86% de las pacientes (34).

Finalmente en el estudio BCIRG al tener un brazo sin antraciclinas se puede valorar la toxicidad cardíaca en función del tratamiento previo con antraciclinas (27).

En cuanto a toxicidad cardíaca por descenso de la función ventricular por debajo del 50% se registró un 9% en el grupo de tratamiento sin trastuzumab, un 8% en el grupo con trastuzumab y sin antraciclinas (esquema TCH) y un 17% en el esquema con antraciclinas y trastuzumab. Además la caída de la FEVI fue mayor en el grupo de tratamiento con antraciclinas+trastuzumab y con una recuperación de la misma más lenta comparada con los otros 2 brazos, sobre todo el brazo sin antraciclinas que dicha caída es mucho menor y con rápida recuperación. Además en un 5,7% de las pacientes en el brazo con antraciclinas+trastuzumab se tuvo que discontinuar el tratamiento por toxicidad cardíaca mientras que en el grupo sin antraciclinas (TCH) sólo fue del 2,9% (Tabla V).

Se han estudiado los factores clínicos que pueden condicionar esta toxicidad cardíaca (34), encontrándose en el estudio N9831 la edad superior a 60 años (p: 0,003), tratamiento previo con antihipertensivos (p: 0,005) y pacientes con FEVI previa en valores cercanos a la normalidad (p: 0,033) como predictivos de toxicidad cardíaca.

Por tanto aunque la toxicidad cardíaca es relativamente baja, hay que tenerla en cuenta dado que puede llegar a ser grave por lo que en las guías se recomienda siempre monitorizar la FEVI, tener en cuenta los factores de riesgo asociados y sobre todo el tratamiento previo con antraciclinas que puede aumentar este efecto adverso.

#### CONSIDERACIONES FUTURAS

La determinación más exacta de la expresión del HER2 en el tejido tumoral es uno de los aspectos más importantes a considerar dado que, aunque en el entorno de la adyuvancia no se relaciona tanto con el beneficio, puede ser un aspecto a tener en cuenta a la hora de decidir algunos aspectos del tratamiento, como podrían ser la

TABLA V  
TOXICIDAD CARDÍACA REGISTRADA EN LOS 3 GRANDES ESTUDIOS DE ADYUVANCIA

<i>Estudio</i>	<i>Tipo toxicidad</i>	<i>Resultado</i>
HERA	NYHA: III-IV FEVI < 50% Descenso FEVI > 10% respecto basal	Control: 8,2% Trastuzumab 1 a.: 16% Trastuzumab 2 a.: 20%
NSABP-B31 N9831	> II NYHA	Control: 2,6% Secuencial: 10% Concomitante: 11%
BCIRG 006	FEVI < 50%	Control: 9 % Sin antraciclinas: 8% Con antraciclinas: 17%

NYHA: toxicidad cardíaca según guías del New York Heart Assesment; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

utilización de un doble bloqueo antiHER2, antraciclinas, etc. Se deberán seguir desarrollando estudios que determinen el papel pronóstico de esta expresión, así como otras proteínas fundamentales en la activación de la vía HER2 como PI3CA, HER3 y p95.

El otro aspecto importante que queda por establecer es qué hemos de hacer en aquellas pacientes con respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante que por fortuna está aumentando en los últimos años y en las que es dudoso el beneficio de continuar la adyuvancia con trastuzumab. También hay que considerar el fenómeno contrario como es la ausencia de respuesta patológica completa que conlleva un peor pronóstico y posiblemente se pueda beneficiar de otras alternativas como puede ser el doble bloqueo antiHER2 o el tratamiento con TDM-1. El estudio Katherine que randomiza a este grupo de pacientes a TDM-1 frente a la adyuvancia con trastuzumab nos podrá dar una respuesta a esta situación.

**CORRESPONDENCIA:**

Serafin Morales Murillo  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Arnau de Vilanova  
C/ Alcalde Rovira Roure, 80  
25198 Lleida  
e-mail: serafinmorales01@gmail.com

**BIBLIOGRAFÍA**

- 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;344:783-92.
- Yin W, Jiang Y, Shen Z, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: A meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011;6(6).
- Tse CH, Hwang HC, Goldstein LC, et al. Determining true HER2 gene status in breast cancers with polysomy by using alternative chromosome 17 reference genes: Implications for anti-HER2 targeted therapy. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4168-74.
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al.; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. 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(31):3997-4013.
- Kim JW, Kim JH, Im SA, et al. HER2/CEP17 ratio and HER2 immunohistochemistry predict clinical outcome after first-line trastuzumab plus taxane chemotherapy in patients with HER2 fluorescence in situ hybridization-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(1):109-15.
- Yu KD, Liu GY, Zhou XY, et al. Association of HER-2 copy number and HER-2/CEP-17 ratio with neoadjuvant taxane-containing chemotherapy sensitivity in locally advanced breast cancer. *Oncologist* 2012;17(6):792-800.
- Dowsett M, Procter M, McCaskill-Stevens W, et al. Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: The HERA Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2962-9.
- Borley A, Mercer T, Morgan M, et al. Impact of HER2 copy number in IHC2+/FISH-amplified breast cancer on outcome of adjuvant trastuzumab treatment in a large UK cancer network. *Br J Cancer* 2014;110(8):2139-43.
- Albanell J, Andreu X, Calasanz MJ, et al. Guidelines for HER2 testing in breast cancer: A national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol* 2009;11(6):363-75.
- Joerger M, Thürlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *Ann Oncol* 2011;22(1):17-23.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer- Joint Analysis of Data From NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3366-73.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.
- Tanaka K, Kawaguchi H, Nakamura Y, et al. Effect of HER2 status on risk of recurrence in women with small, node-negative breast tumours. *Br J Surg* 2011;98:1561-5.
- Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: Poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2894-904.
- Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5700-6.
- Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: A multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2014;32(20):2142-50.
- Zhou Q, Yin W, Du Y, et al. For or against Adjuvant Trastuzumab for pT1a-bN0M0 Breast Cancer Patients with HER2-Positive Tumors: A Meta-Analysis of Published Literatures. *PLoS One* 2014;9(1):e83646.
- McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, et al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2011;117:5461-8.
- Rodriguez MJ, Peron J, Frénel JS, et al. Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: A multicenter retrospective series. *Ann Oncol* 2013;24:916-24.
- Tognola A, Beith J, Kiely B, et al. Small HER2-Positive Breast Cancer: Should size affect adjuvant treatment? *Clin Breast Cancer* 2015 Jan 9. pii: S1526-8209(15)00014-2.
- Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *Engl J Med* 2015;372(2):134-41.
- Kramar A, Bachelot T, Madrange N, et al. Trastuzumab duration effects within patient prognostic subgroups in the PHARE trial. *Ann Oncol* 2014;25(8):1563-70.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): A randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375(9712):377-84.
- Gonzalez-Angulo AM, Parinyanitkul N, Lei X, et al. Effect of adjuvant trastuzumab among patients treated with anti-HER2-based neoadjuvant therapy. *Br J Cancer* 2015;112(4):630-5.
- Piccant-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.

26. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4491-7.
27. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365(14):1273-83.
28. Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: Updated results from the phase III HannaH study. *Ann Oncol* 2015;26:320-5.
29. Pivrot X, Gligorov J, Müller V, et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: Final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol* 2014;25(10):1979-87.
30. Nagayama A, Hayashida T, Jinno H, et al. Comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: A network meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;15:106(9).
31. Baselga J, Bradbury I, Eidmann H, et al. NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): A randomised, open-label, multi-centre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9816):633-40.
32. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (TL), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*, 2014 ASCO Annual Meeting Abstracts. 32, No 18\_suppl (June 20 Supplement): LBA4.
33. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9897):1021-8.
34. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1231-8.

# Radioterapia adyuvante de cáncer de mama

A. ORTIZ BARRAGAN<sup>1</sup>, X. SANZ LATIESAS<sup>1,2,3</sup>, N. RODRÍGUEZ DE DIOS<sup>1,2,3</sup>, M. ALGARA LÓPEZ<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital de la Esperanza. Parc de Salut Mar. Barcelona. <sup>2</sup>Universidad Pompeu Fabra. Facultad de Ciencias de la Salud y la Vida. Barcelona. <sup>3</sup>IMIM: Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas. Barcelona

## RESUMEN

La radioterapia tiene un papel clave en el manejo actual del cáncer de mama en todos los estadios de la enfermedad. Su importancia ha sido confirmada por numerosos ensayos clínicos prospectivos aleatorizados y varios metaanálisis. Así, la irradiación de la mama tras la cirugía conservadora está indicada en todas las ocasiones. Los buenos resultados en cuanto a control local de la enfermedad y supervivencia a largo plazo hacen que se planteen nuevos esquemas de tratamiento con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las pacientes y ser más eficientes, manteniendo los excelentes resultados en cuanto a control de la enfermedad y estética. También se ha confirmado el papel de la radioterapia tras la mastectomía y en la afectación ganglionar, incluso en casos con afectación de 1 a 3 ganglios.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama. Radioterapia. Fraccionamiento. Boost. Afectación ganglionar.

## ABSTRACT

*Radiotherapy plays a key role in the management of breast cancer in all stages of the disease. It is important has been confirmed by numerous randomized prospective clinical trials and several meta-analyses. Thus, irradiation of the breast after conservative surgery is indicated for all cases. Good results in terms of local control of the disease and long-term survival lead to test new treatment schedules and techniques in order to improve quality of life of patients and become more efficient, while maintaining the excellent results in terms of control disease and cosmesis. Radiation therapy also plays a role after mastectomy and lymph node involvement, even in cases with involvement of 1-3 nodes.*

**KEY WORDS:** Breast cancer. Radiation therapy. Fractionation. Boost. Lymph nodal involvement.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer a nivel mundial después del cáncer de pulmón, sobre todo en las edades comprendidas entre 40 y 49 años. En España se diagnostican unos 25.000 nuevos casos de cáncer de mama al año. Sin embargo, la mortalidad por cáncer de mama en España representa la tasa menor de toda Europa (15,9 fallecimientos/100.000 casos/año), con una supervivencia global a los cinco años del diagnóstico superior al 80%. Gracias a una mayor concienciación de la sociedad y a los programas de cribado poblacional, la mayoría de las pacientes con reciente diagnóstico de

cáncer de mama se encuentran en estadios iniciales de la enfermedad. Sólo un 5% de las pacientes, aproximadamente, presentarán enfermedad metastásica al diagnóstico. El manejo de las pacientes dependerá del estadio de la enfermedad y será necesario un enfoque multidisciplinar, donde la radioterapia (RT) tiene un papel muy destacado.

Los avances tanto en los métodos de diagnóstico como de tratamiento experimentados en los últimos años han permitido un aumento del control de la enfermedad neoplásica y una disminución de la mortalidad de aproximadamente un 2% anual. Por una parte, la implantación de programas de cribado y la realización de mamografías de rutina han hecho que la mayoría de los casos de cáncer de mama se diagnostiquen en estadios iniciales de la

enfermedad. Por otra parte, ya hace años, los estudios confirmaron que el tratamiento conservador del cáncer de mama, consistente en tumorectomía seguida de radioterapia sobre la mama afecta, era equivalente en términos de control local y supervivencia global a la mastectomía en estadios iniciales. La mayoría de los carcinomas de mama se originan en las células epiteliales ductales o lobulillares. A nivel histológico, el carcinoma infiltrante hace referencia a la invasión de las células tumorales a través de la membrana basal ductal o lobulillar, con invasión del estroma y capacidad para producir metástasis a distancia. La compleja estructura del sistema ductal de la mama hace que en el 30-40% de las mujeres sometidas a cirugía conservadora, incluso con márgenes quirúrgicos libres, presenten enfermedad residual microscópica. El objetivo de la RT adyuvante tras la tumorectomía en la cirugía conservadora (CC) del cáncer de mama es erradicar estos posibles focos de enfermedad microscópica que hayan podido quedar.

Los nuevos esquemas quimioterápicos basados en la administración de antraciclinas y taxanos hacen que en muchos casos de enfermedad localmente avanzada pueda finalmente realizarse un tratamiento conservador gracias a la reducción del tamaño de la lesión. Igualmente, las pacientes a las que se les tiene que practicar una mastectomía radical modificada y linfadenectomía, probablemente también se beneficiarán de radioterapia, quimioterapia, utilización de fármacos contra nuevas dianas moleculares, como el trastuzumab en las pacientes con tumores que expresan receptores Her-2, o tratamientos hormonales en las que sus tumores contienen receptores hormonales. Todo ello comporta que el tratamiento actual del cáncer de mama necesite un enfoque multidisciplinar en el que participan cirujanos, ginecólogos, radiólogos, anatomopatólogos, oncólogos médicos y oncólogos radioterápicos. Así, la radioterapia tiene un papel fundamental en el tratamiento del cáncer de mama en todos los estadios de la enfermedad, por ello aproximadamente 8 de cada 10 mujeres afectas de cáncer de mama reciben radioterapia en algún momento de la evolución de su enfermedad, ya sea como complemento tras la cirugía conservadora en los estadios precoces y localmente avanzados, así como en los estadios metastásicos, como tratamiento paliativo para controlar síntomas, como el dolor causado por extensión de la enfermedad a nivel óseo. En los últimos 20 años los avances tecnológicos han permitido mejorar la precisión de la radioterapia y la aparición de nuevas técnicas que permiten disminuir el tratamiento de las 5-7 semanas a 3 semanas o incluso menos, manteniendo los excelentes resultados de control local de la enfermedad y supervivencia global que se conseguía hasta ahora, con un buen resultado cosmético, disminuyendo el tiempo total de tratamiento, lo que supone una mayor comodidad para la paciente, además de disminuir la carga de trabajo y los costes en las unidades de radioterapia.

#### CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) es un grupo heterogéneo de lesiones neoplásicas caracterizado por la proliferación clonal de células epiteliales malignas confinadas dentro de la luz de los ductos de la mama, sin evidencia de infiltración del estroma. Su diagnóstico se ha visto incrementado de forma considerable en los últimos años con la introducción de los programas de cribado poblacional, representando actualmente un 20% de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama (1). Las incertidumbres en cuanto a la historia natural del CDIS han dado lugar a una gran variabilidad en el tratamiento local de esta enfermedad. El objetivo del tratamiento del CDIS es evitar la recidiva y la prevención del desarrollo de un carcinoma invasivo. La mastectomía es un tratamiento muy efectivo en el tratamiento del CDIS en cuanto a supervivencia a largo plazo y control local, ya que la tasa de recurrencia local es menor a un 1-2% (2). Pero este parece un procedimiento demasiado agresivo para una lesión que podría no progresar nunca a carcinoma invasivo, por lo que, ante la estandarización del tratamiento conservador en el carcinoma invasivo, se adoptó también esta actitud en la mayoría de los casos de CDIS. Aun así, cabe destacar que no existe ningún ensayo aleatorizado que compare ambos procedimientos.

La supervivencia global, tanto si el tratamiento es mastectomía como una cirugía conservadora seguida de radioterapia, se sitúa en torno al 95%. Este es uno de los pilares de la aceptación del tratamiento conservador en el CDIS. La recurrencia local no es frecuente, pero, una recurrencia en forma de carcinoma invasivo conllevará un riesgo potencial de muerte por cáncer de mama. La mayoría de las recurrencias locales (70-80%) se producen en la vecindad de la localización del tumor primario o en el mismo cuadrante, y la mitad de las veces será en forma de carcinoma infiltrante, con un 15-20% de afectación axilar. Por lo tanto, es necesario identificar los factores de riesgo de recurrencia de la enfermedad para poder ofrecer el mejor tratamiento en cada caso.

La mayoría de las pacientes serán candidatas a cirugía conservadora que consiste en la exéresis del tumor sin existir afectación de los márgenes quirúrgicos y, posteriormente, deberán recibir radioterapia. Aquellas pacientes que presenten tumores extensos, multicéntricos, en las que se obtendría un resultado cosmético inaceptable tras una cirugía conservadora, en aquellas pacientes con márgenes afectados tras cirugía conservadora, contraindicación para la radioterapia o deseo expreso de la paciente, serán candidatas a mastectomía. En todos los casos es fundamental un buen estudio anatomopatológico para descartar cualquier pequeño foco de carcinoma infiltrante y para conocer la presencia de receptores hormonales de estrógenos y de progesterona. El estudio de la expresión de Her-2 en el CDIS es controvertido, la mayoría de las guías de consenso no recomiendan

su determinación de forma rutinaria (3); finalmente se deben analizar los márgenes de resección. Un margen amplio libre de presencia de CDIS refleja la completa escisión de la lesión y es determinante para disminuir la probabilidad de recurrencia de la enfermedad en las pacientes sometidas a tratamiento conservador. Guías como las del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), reconocen las controversias que existen en cuanto a la definición de márgenes negativos en la cirugía del CDIS. Estas controversias radican en la dificultad de distinguir las áreas de hiperplasia de las de carcinoma *in situ*. Por ello, se consideran como márgenes suficientes a aquellos en los que no se observan células neoplásicas en un margen superior a 10 mm, los márgenes menores de 1 mm se consideran inadecuados y se recomienda la ampliación de los mismos o también puede realizarse una sobreimpresión de la dosis de radioterapia en la zona del lecho tumoral (4).

La radioterapia tras una escisión amplia del CDIS reduce el riesgo de recidiva, tanto las que se presentan en forma de carcinoma invasivo como las que no. Cuatro ensayos aleatorizados y un metaanálisis han demostrado el beneficio de la radioterapia adyuvante tras la cirugía conservadora en el CDIS. El primero (5) de ellos, el B-17, fue llevado a cabo por el NSABP. En este estudio se aleatorizaron 818 pacientes con CDIS localizado, tratado con cirugía conservadora (CC) y márgenes histológicamente negativos, a recibir RT adyuvante *versus* observación. La dosis administrada sobre la mama fue de 50 Gy con un fraccionamiento clásico de 2 Gy/sesión. Tras una media de seguimiento de 12 años, se observó que el grupo que había recibido RT tenía una disminución de recurrencias locales del 58%. La RT consiguió una reducción absoluta del riesgo de recurrencia del 16%, con tasas de recurrencia local del 15% en el grupo de RT frente a un 31% en el grupo control. La tasa de recurrencia en forma de CDIS pasó de 14% a 8% en el grupo de RT, y del 16% al 7% en forma de carcinoma invasivo. La supervivencia global fue similar en ambos grupos, 86% en el grupo control y 87% en el grupo de la RT.

El segundo estudio (6) es el EORTC 10853. En él se aleatorizaron 1.010 pacientes con CDIS, de tamaño inferior a 5 cm a recibir RT adyuvante sobre la mama tras CC *versus* observación. En dicho estudio no se especificó la afectación de los márgenes tras la cirugía. La dosis administrada fue de 50 Gy sobre el volumen mamario en fracciones de 2 Gy/sesión. Tras un seguimiento medio de 10,5 años, los autores describen una reducción absoluta del riesgo de recidiva local del 11% en el grupo de RT. La tasa libre de recidiva local a 10 años fue del 85% para el grupo de pacientes que recibieron RT frente al 74% en las pacientes del grupo control. La tasa libre de recurrencia en forma de CDIS fue del 93% en el grupo de RT frente al 86% del grupo de pacientes tratadas sólo con CC. Así mismo, la tasa libre de recurrencia en forma de carcinoma invasivo fue del 92% en las pacientes del

grupo de RT frente al 87% en el grupo control. El riesgo de metástasis a distancia y la mortalidad fue similar en ambos grupos. En el análisis multivariante observaron que los factores que más se relacionaban con el riesgo de recaída local eran: edad inferior a 40 años, patrón de crecimiento sólido o cribiforme, diagnóstico clínico, márgenes afectados y grado intermedio o alto. En todos los subgrupos, la RT demostró una reducción de la recurrencia local, sin poder definir ningún subgrupo de pacientes en las que pudiese omitirse la RT adyuvante.

El estudio (7) del United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) tiene un diseño más complejo tipo multifactorial 2x2 para evaluar el papel de la RT adyuvante y el tamoxifeno en el CDIS. Incluyó a un total de 1.701 pacientes con CDIS, 1.030 de las cuales fueron incluidas en el análisis para valorar el papel de la RT adyuvante tras la CC y, 523 de estas recibieron además tratamiento con tamoxifeno. Tras un seguimiento medio de 4,4 años, la RT adyuvante se relacionó con una reducción absoluta del riesgo de recurrencia del 8%, con tasas de recurrencia local del 14% en el grupo control frente al 6% en el grupo de RT y una reducción de en la tasa de recurrencia en forma de CDIS del 7% al 3% y del 6% al 3% en forma de carcinoma infiltrante. No se demostró beneficio del tamoxifeno en el control local de la enfermedad.

Por último, el grupo sueco SewDCIS diseñó un estudio (8) en el que se pretendía evaluar la eficacia de la RT tras la CC. Para ello incluyó un total de 1.046 pacientes, de las que en un 20% se desconocía el estado de los márgenes o se hallaban afectados. Tras un seguimiento medio de 5,2 años, la tasa de recurrencia local fue del 8% en el grupo de RT frente al 22% en el grupo control. La tasa de recurrencia en forma de CDIS pasó del 13% al 4% y del 9% a 4% en forma de carcinoma invasivo. En este estudio tampoco pudo identificarse a ningún subgrupo de pacientes en que pudiese obviarse la RT adyuvante tras la CC.

Viani y cols. (9) publicaron en 2007 un metaanálisis de los principales estudios aleatorizados sobre la administración o no de RT tras la CC en el CDIS. Sus resultados van en la misma línea de los estudios presentados anteriormente. La RT adyuvante tras la CC disminuye la recurrencia local en un 60%, sin observarse incremento en la supervivencia global ni disminución de la tasa de metástasis a distancia. Las pacientes con CDIS que más se benefician de la asociación de RT son aquellas que presentan márgenes quirúrgicos positivos y las que presentan un CDIS de alto grado.

Tras la revisión de estos estudios se puede afirmar que la radioterapia tras cirugía conservadora en las pacientes con CDIS reduce del riesgo de recurrencia local, sin aportar un aumento de la supervivencia global. Actualmente, con el intento de disminuir la agresividad del tratamiento, la pregunta que se hace la comunidad científica es: ¿puede obviarse la radioterapia tras la ciru-

gía conservadora de la mama en pacientes con CDIS? Como se ha mencionado, en los estudios descritos no se describe con exactitud la afectación de los márgenes, por lo que podría haber una sobrestimación del beneficio real de la RT adyuvante. Sin embargo, no se ha podido distinguir ningún subgrupo de pacientes que se no beneficie de la RT.

En el año 2000 se publicaron las conclusiones de la Conferencia de Consenso celebrada en Filadelfia sobre el manejo del CDIS (10). El objetivo fundamental del tratamiento del CDIS debe ser la CC con un resultado cosmético óptimo y un mínimo riesgo de recurrencia. Aunque la mayoría de las pacientes son candidatas a CC, en determinadas situaciones puede ser necesario realizar una mastectomía, como sería el caso de áreas extensas de CDIS que no permiten una resección oncológicamente adecuada con un óptimo resultado estético, múltiples áreas de CDIS que no pueden ser englobadas en una única incisión quirúrgica o la contraindicación para recibir RT adyuvante. No se logró alcanzar un consenso en cuanto a qué pacientes serían candidatas a CC exclusiva, aunque sí se propusieron unos criterios mínimos que se deberían cumplir para obviar el tratamiento RT adyuvante. Estos fueron el tamaño tumoral inferior a 2-3 cm, márgenes quirúrgicos iguales o superiores a 10 mm, grado nuclear intermedio o bajo y un resultado cosmético satisfactorio tras la CC.

El estudio observacional conducido por The Eastern Cooperative Group (ECOG) 5194 (E5194) (11) investiga la posibilidad de obviar la irradiación de la mama tras la cirugía conservadora en las pacientes con CDIS comparando la irradiación de la mama tras la cirugía *versus* observación. Los criterios de inclusión fueron una extensión de CDIS < 2,5 cm, grado bajo o intermedio y < 1 cm de alto grado de CDIS, con un mínimo de 3 mm de margen libre y una mamografía negativa tras la escisión quirúrgica. La administración de tamoxifeno fue permitida, pero no obligatoria. Con un seguimiento medio de 6,7 años, describen una tasa de recurrencia local a los 5 años en las pacientes con un grado bajo o intermedio de CDIS del 6,1%, mientras que en las pacientes con alto grado histológico fue del 15,3%. La tasa de recurrencia local a los 10 años fue del 14,6% para el grupo de bajo grado o intermedio, con una media de seguimiento de 8,8 años. Estos resultados sugieren que la cirugía conservadora sin administración de RT adyuvante podría ser suficiente en un grupo muy seleccionado de pacientes con CDIS de bajo grado o intermedio y, por el contrario, sería inadecuada en las pacientes con CDIS de alto grado.

Identificar a las pacientes en las que podría realizarse únicamente cirugía conservadora usando datos clínicos y anatomopatológicos es uno de los retos del tratamiento del CDIS actualmente. Aun así, esta selección de pacientes no es sencilla y no están bien definidas variables a tener en cuenta como la edad de la paciente, el tamaño de la lesión, el grado histológico y los márgenes. Por este

motivo, a día de hoy, la mayoría de las guías internacionales y guías de consenso recomiendan, con un grado de evidencia 1, el uso de RT adyuvante tras la CC en el CDIS (4).

#### IRRADIACIÓN DEL LECHO TUMORAL (BOOST)

El papel de la sobredosificación en el lecho tumoral (*boost*) tras RT sobre la mama en las pacientes con CDIS es controvertido debido a la escasez de estudios publicados al respecto y los resultados dispares obtenidos en los mismos. Así por ejemplo, en el estudio llevado a cabo por Omlin y cols. (12), en el que se aleatoriza un total de 316 pacientes con CDIS todas menores de 45 años a recibir una sobreimpresión o no sobre el lecho tumoral, encuentra una tasa de recaída local del 14% en el grupo del *boost* frente al 28% en el grupo control, tras un seguimiento medio de 72 meses (13). Por otra parte, otros estudios como el de Julian y cols. (14), y el de Monteau y cols. (15), no encuentran diferencias en cuanto a la tasa de recaída local entre el grupo del *boost* y el grupo control.

#### NUEVOS ESQUEMAS DE RT EN CDIS

Como ya es sabido, gracias a los avances tecnológicos de los últimos años, los esquemas hipofraccionados están siendo estudiados para aumentar la calidad de vida de las pacientes. Estos nuevos esquemas han demostrado muy buenos resultados en cuanto a control local y resultado estético en pacientes bien seleccionadas con carcinoma infiltrante, por ello, también se cree que estos esquemas podrían tener un papel en el tratamiento del CDIS.

Como se menciona más adelante, la irradiación parcial de la mama (IPM) es actualmente uno de los temas controvertidos en el tratamiento del carcinoma invasivo. Si consideramos el excelente pronóstico del CDIS, ¿podríamos plantearnos también la IPM en casos seleccionados? La IPM parece más discutible en el caso del CDIS debido a la posibilidad de enfermedad residual en discontinuidad con el foco primario. Sin embargo, el estudio fase III NSABP B39/RTOG 0413 evaluará ambas opciones terapéuticas en el carcinoma invasivo y el CDIS de buen pronóstico (16).

#### CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

La irradiación en las pacientes afectas de cáncer de mama en estadios iniciales se indica, en general, tras cirugía conservadora. Los resultados de diversos estudios aleatorizados (Tabla I) demostraron la equivalencia, tanto en control local como en supervivencia, del tratamiento conservador respecto a la mastectomía. El

TABLA I  
ESTUDIOS ALEATORIZADOS COMPARANDO CC + RT VS. MASTECTOMÍA EN ESTADIOS I Y II DE CÁNCER DE MAMA

Estudio	n	Seguimiento (años)	Recurrencias locales %		Supervivencia global	
			Mastectomía	CC + RT	Mastectomía	CC + RT
Milan I (17)	701	20	2,3%	8,8%	41%	42%
Gustave-Roussy (18)	179	15	10%	14%	47%	46%
NSABP B-06 (19)	1.219	20	14%	9%	65%	73%
NCI (20)	237	18	6%	22%	58%	59%
EORTC 10801 (21)	868	10	12%	20%	66%	65%
DBCG (22)	904	6	4%	3%	82%	79%

metaanálisis llevado a cabo por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) en 2011 (17), que incluía a 10.000 mujeres, demuestra el beneficio de la radioterapia tras cirugía conservadora, con una reducción significativa del riesgo de la primera recurrencia, tanto regional como a distancia, a los diez años de seguimiento (19% vs. 35%) con un riesgo relativo (RR) de 0,52 (IC 95% 0,48-0,56) a favor de las pacientes irradiadas, y una reducción significativa de muerte por cáncer a los 15 años (21% vs. 25%, respectivamente), RR 0,82 (IC 95% 0,75-0,90). Por ello, actualmente la CC seguida de RT sobre la mama afecta, con o sin sobreimpresión sobre el lecho tumoral (*boost*), se considera el tratamiento de elección en las pacientes en estadios iniciales de la enfermedad.

#### IRRADIACIÓN DEL VOLUMEN MAMARIO

El volumen de irradiación tras la CC debe incluir todo el tejido mamario y la cicatriz de la tumorectomía. La paciente recibirá la irradiación en posición de decúbito supino con el brazo homolateral en abducción de unos 90°. Los campos de irradiación más utilizados son dos tangenciales opuestos, con una energía entre 4-6 MV en función del tamaño de la mama. Existen dos esquemas de dosis: clásico e hipofraccionado.

#### Fraccionamiento clásico

El esquema clásico de irradiación sobre el volumen mamario después de una CC se basa en administrar fracciones de 1,8-2 Gy/día, 5 a la semana, durante 4-5 semanas, hasta alcanzar una dosis total de 45-50 Gy; a este tratamiento se le pueden añadir hasta 2 semanas más si se administra una dosis extra (*boost*) en el lecho quirúrgico. Con este esquema de radioterapia se obtienen unos resultados excelentes en cuanto a probabilidad de recurrencia de la enfermedad, supervivencia y resultado estético final.

#### Hipofraccionamiento

El objetivo de los esquemas hipofraccionados es administrar una dosis suficiente en un menor número de fracciones, con el consiguiente aumento del confort para las pacientes. Así se distinguen dos tipos de hipofraccionamiento: diario y semanal.

#### Hipofraccionamiento diario

Los esquemas hipofraccionados tienen como objetivo la administración de una dosis equivalente en un menor número de sesiones en un tiempo total inferior, con el mismo resultado que el clásico de 25 fracciones. Estos esquemas más cortos se basan en dos estudios ingleses (18) y uno canadiense (19). Los estudios ingleses STANdardization of breast RadioTherapy (START) A y B (18) demuestran que el hipofraccionamiento de la dosis en el cáncer de mama es efectivo y seguro. En ambos estudios, las pacientes que habían sido sometidas a CC por una neoplasia de mama pT1-3N0-1M0 se aleatorizaban a recibir un esquema clásico de RT (50 Gy administradas en 25 fracciones en 5 semanas) *versus* un esquema hipofraccionado. En el START-A que incluye 2.236 pacientes, el brazo experimental consistía en la administración de un total de 41,6 o 39 Gy en 13 fracciones durante 5 semanas, permitiendo la administración de un complemento o *boost* de 10 Gy que se compararon con un esquema de administración clásico. Tras nueve años de seguimiento, los autores no observaron diferencias en cuanto a las tasas de recaída local con el esquema de 41,6 Gy ni con el de 39 Gy, tampoco observaron diferencias en cuanto a las recaídas a distancia, la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global. Sin embargo, el resultado estético del brazo de 39 Gy resultó con una menor tasa de fibrosis, telangectasias y edema mamario respecto a los esquemas de 41,6 Gy y 50 Gy. En el START-B que incluye 2.215 pacientes, el brazo experimental consistía en la administración de un total de 40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas y

también estaba permitido un *boost* de 10 Gy y se comparaba con el fraccionamiento clásico. Tras nueve años de seguimiento, no se observaron diferencias en la tasa de recaída locorregional y eventos relacionados con el cáncer de mama, y en el grupo experimental se observó una menor tasa de recaídas a distancia y disminución de la mortalidad por cualquier causa, además de una menor incidencia de edema mamario.

Whelan y cols. (19) comparan el esquema clásico y el hipofraccionado, en un estudio que incluyó 1.234 pacientes que fueron aleatorizadas a recibir el esquema clásico de 50 Gy en 25 fracciones vs. 42,5 Gy en 16 fracciones. Tras 10 años de seguimiento el riesgo de recaída local fue de 6,7% para las pacientes tratadas con el esquema clásico y del 6,2% para las tratadas con el esquema hipofraccionado, sin existir diferencias en el resultado estético.

En un metaanálisis llevado a cabo en 2010 (20), con 7.095 pacientes, los resultados mostraron una equivalencia en cuanto al riesgo de recurrencia ipsilateral a los 5 años (RR 0,93, IC 95% 0,73-1,19) y a los 10 años (RR 0,99, IC 95% 0,77-1,29); en cuanto a supervivencia global (RR de mortalidad 0,89, IC 95% 0,77-1,04), y una disminución significativa de la toxicidad, tanto aguda como crónica (RR 0,21, IC 95% 0,07-0,64). Estos estudios apoyan la equivalencia entre el fraccionamiento convencional y los esquemas hipofraccionados en el tratamiento conservador del cáncer de mama en estadios iniciales de la enfermedad y ha motivado que la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) recomiende este esquema en pacientes con una edad igual o superior a 50 años, pT1-2 N0 y receptores hormonales positivos (21).

### Hipofraccionamiento semanal

El hipofraccionamiento semanal tiene como objetivo disminuir el número de sesiones administrando una cada semana con lo que el tiempo total de tratamiento se mantiene. Así, estos esquemas consisten en la administración de una dosis semanal de 5 a 6,5 Gy, durante unas 5-7 semanas y fueron los primeros esquemas hipofraccionados utilizados. Con este tipo de tratamientos se maximiza el confort de las pacientes y se facilita el acceso a la radioterapia a las pacientes de edad avanzada. Las primeras experiencias fueron publicadas por Romston en 1987 (22), quien llevó a cabo un estudio fase II en el que se utilizaron por primera vez fracciones con dosis tan elevadas, de 6,5 Gy, administradas de forma semanal. Se demostró la factibilidad de este esquema con buenos resultados en cuanto a control local, y aceptables en cuanto a resultado estético, aunque hay que tener en cuenta que se trata de pacientes ancianas. Estudios posteriores han demostrado unas tasas de control local comparables con una toxicidad crónica ligeramente superior pero aceptable en la mayoría de las series (23). Otro

estudio más reciente fue publicado Dragun y cols. (24), incluye 42 pacientes en estadio I y II que habían sido tratadas con CC y recibieron RT sobre la mama, 30 Gy en 5 fracciones, una por semana con o sin *boost*. Tras cinco años de seguimiento se obtiene un buen control local y una toxicidad aceptable. Como es esperable, la supervivencia de estas pacientes está más condicionada a la evolución de otras patologías que a la evolución de su neoplasia, lo que se traduce en una supervivencia específica del 96,5% a los 5 años (25).

Estos esquemas de hipofraccionamiento semanal son una buena alternativa para aquellas pacientes más ancianas o que presentan comorbilidades importantes que de otra forma no serían candidatas a los esquemas hipofraccionados diarios, o no lo tolerarían, al igual que en aquellas pacientes en que además exista una distancia considerable entre su residencia y el centro de RT.

### IRRADIACIÓN DEL LECHO TUMORAL (BOOST)

Como ha sido citado, las recurrencias se producen en la vecindad de la cavidad escisional, por lo que en muchas ocasiones se propone con la administración de una sobreimpresión o *boost* con lo que se consigue un mejor control local de la enfermedad. La administración de *boost* consigue una reducción del 41% de las mastectomías de rescate en estas pacientes. Así, a la irradiación del volumen mamario se le añadiría una dosis extra de 10-20 Gy sobre el lecho tumoral, para alcanzar una dosis total de 55-70 Gy. Cuatro ensayos aleatorizados (Tabla II) evalúan el impacto de la sobreimpresión del lecho tumoral en el manejo conservador del cáncer de mama.

Como se observa en la tabla II, en todos los estudios se demuestra una reducción de la tasa de recurrencia local en el grupo al que se le administró el *boost* sobre el lecho quirúrgico. En el estudio de la EORTC se observó un mayor beneficio en las pacientes menores de 50 años que incluso aumenta en las menores de 40 años (26). En el subgrupo de pacientes mayores, se recomienda evaluar el beneficio en cuanto al control local de la enfermedad y el riesgo de fibrosis, ya que se ha observado que esta es más importante en las pacientes que reciben sobreimpresión. La supervivencia global y causa-específica fue similar en ambos grupos (26). En 2009 se publicaron los resultados del ensayo EORTC en que se medía el impacto de la administración del *boost* en el subgrupo de pacientes con una resección tumoral microscópicamente incompleta (27). En este estudio se aleatorizaron a 251 pacientes con márgenes positivos tras la CC a recibir una sobreimpresión de 10 o 26 Gy sobre el lecho de la tumorectomía. Tras un seguimiento medio de 11,3 años, a pesar de existir una diferencia clínica (17,5 vs. 10,8%) esta no es estadísticamente significativa.

Así, la mayoría de las guías recomiendan la sobreimpresión del lecho tumoral en función de los criterios de

TABLA II  
ESTUDIOS ALEATORIZADOS. ADMINISTRACIÓN DE *BOOST* VS. NO *BOOST* EN PACIENTES CON ESTADIOS INICIALES DE CÁNCER DE MAMA

		<i>n</i>	<i>Esquema</i>	<i>Recidiva local</i>
EORTC 22881-10882 (30)	No boost	2.657	50 Gy	7,3%
	Boost	2.661	50 Gy + 16 Gy	4,3%
Lyon (31)	No boost	503	50 Gy	4,5%
	Boost	521	50 Gy + 10 Gy	3,6%
Nice (32)	No boost	337	50 Gy	6,8%
	Boost	327	50 Gy + 10 Gy	4,3%
Polgar (33)	No boost	103	50 Gy	15,5%
	Boost	104	50 Gy + 12-16 Gy	6,7%

riesgo de recurrencia local (carcinoma intraductal extenso, márgenes quirúrgicos afectos, edad inferior a 40 años, entre otros). En las pacientes en las que se realiza un tratamiento hipofraccionado se ha utilizado la sobreimpresión tumoral con el esquema clásico, aunque existen diferentes estudios que valoran la realización del *boost* con diferentes esquemas hipofraccionados con buenos resultados (28).

Para definir el volumen a irradiar en esta sobreimpresión, los clips quirúrgicos y el seroma postintervención pueden ayudar. En algunas ocasiones será útil utilizar como guía pruebas de imagen (mamografía, RM, ecografía) o la cicatriz de tumorectomía (29). La irradiación puede realizarse mediante braquiterapia, irradiación externa o irradiación intraoperatoria.

#### IRRADIACIÓN PARCIAL DE LA MAMA

La irradiación parcial de la mama (IPM) es una de las más novedosas y controvertidas áreas en las que se está trabajando en el campo de la RT. El objetivo de esta técnica es disminuir más el tiempo de tratamiento, manteniendo los resultados de eficacia y de morbilidad. Ello implica aumentar más la dosis por fracción y para conseguirlo se disminuye el volumen de tratamiento aprovechando que el 85% de las recurrencias post-tumorectomía se producen en la vecindad del lecho tumoral. La IPM puede administrarse utilizando diferentes técnicas radioterápicas como braquiterapia intersticial, braquiterapia intracavitaria (MammoSite), RT externa conformada en 3D y RT intraoperatoria. La braquiterapia intersticial, ya sea con fuentes de baja o alta tasa de dosis, fue la primera técnica utilizada en la IPM, por lo que es la que cuenta con mayor número de estudios publicados y seguimientos más largos (30). Esta técnica consiste en la introducción de unos catéteres en el lecho tumoral que posteriormente se cargarán temporalmente con fuentes radiactivas; otra técnica de braquiterapia es la intracavitaria a través de un catéter con un balón esférico o elipsoidal (MammoSite) que se coloca

en la cavidad quirúrgica. El esquema más utilizado en ambas técnicas consiste en la administración de una dosis total de unos 34 Gy, en dos fracciones diarias de 3,4 Gy/sesión, separadas un mínimo de 6 horas, durante 5 días. La RT externa conformada en 3D está siendo cada vez más utilizada como técnica de IPM, ya que se trata de una técnica no invasiva y con amplia disponibilidad. Se han propuestos varios esquemas, aunque el más habitual es el mismo utilizado en braquiterapia, dos fracciones diarias de 3,4-3,85 Gy durante 5 días. Los resultados de algunos estudios sobre IPM mediante 3D-CRT demuestran que permite una irradiación bien ajustada al volumen de tratamiento, con unas tasas de control local similares a las otras técnicas, con una mínima toxicidad y una tolerancia excelente (31). Finalmente, también puede utilizarse la RT intraoperatoria (RIO) cuya ventaja principal es la posibilidad de administrar toda la dosis de RT en una única fracción en el mismo acto quirúrgico, mediante un haz de electrones administrado con un aplicador procedentes de un acelerador lineal o con una unidad de kilovoltaje. Desde el punto de vista técnico, esto implica la necesidad de tener un quirófano adaptado y una unidad capaz de generar electrones o fotones en el quirófano o el traslado del paciente del quirófano a la unidad de tratamiento.

Existen dos grandes estudios que muestran la experiencia con esta técnica. El estudio External *versus* Intraoperative RT (ELIOT) (32), en el que se aleatorizaron 1.300 pacientes a recibir RIO *versus* tratamiento estándar, la RIO presenta un aumento significativo del riesgo de recurrencia a los 5 años (4,4 vs. 0,4%; HR 9,3%, IC 95%: 3,3-26,3), sin observar diferencias en cuanto a las tasas de supervivencia global a 5 años. Hay que destacar que el 14% de las pacientes incluidas en el estudio tenían un tamaño tumoral superior a los 2 cm o 4 o más ganglios positivos, por lo que las conclusiones de este estudio fueron que es fundamental una buena selección de las pacientes. Por otra parte, en el estudio TARGeted Intraoperative radiation Therapy-A (TARGIT-A) (33), se aleatorizaron 3.400 pacientes a recibir una dosis única de 20-21 Gy

con una unidad de kilovoltaje con un aplicador esférico *versus* el esquema de tratamiento estándar. En este estudio se diseñaron dos cohortes de pacientes (cohorte pre-informe patológico): en la primera, las pacientes eran aleatorizadas a recibir esquema clásico de RT o RIO a las que se les añadía irradiación de toda la mama si el informe patológico final mostraba criterios de alto riesgo (márgenes a menos de 1 mm, componente intraductal extenso o carcinoma lobulillar infiltrante); en la segunda cohorte, las pacientes eran asignadas después de la cirugía, seleccionando a los pacientes una vez conocido el informe patológico definitivo (cohorte post-informe patológico), por tanto las candidatas a RIO eran intervenidas una segunda vez. Los resultados demostraron que con una buena selección de las pacientes, si la RIO se administra durante el mismo acto operatorio obtiene unos resultados similares a la irradiación estándar; por el contrario cuando se realiza en una segunda intervención quirúrgica, se retrasa la irradiación unas tres semanas, los resultados son peores. Por lo que los autores proponen la denominada aproximación riesgo-adaptada y la administración de RIO en el momento de la primera intervención a la que se le añadirá la irradiación de toda la mama en caso necesario.

Un meta-análisis llevado a cabo en 2010 a partir de tres estudios aleatorizados, con 1.140 pacientes en total (37), concluyó que no hay diferencias en la supervivencia global entre la IPM y la administración de RT mamaria tras la CC (0,91; IC 95%: 0,67-1,23). Tampoco observan diferencias en cuanto al riesgo de metástasis a distancia entre ambos grupos (0,74; IC 95%: 0,51-1,08). Por otra

parte, parece que la IPM está asociada con un aumento del riesgo de recidiva local (2,15; IC 95%: 1,40-3,31). En algunas series describen un grado más alto de toxicidad tanto aguda como crónica en las pacientes que reciben IPM. En el Randomised trial of Accelerated Partial breast Irradiation using three-Dimensional conformal external beam RT (RAPID) (38), que incluye a 2.000 pacientes aleatorizadas a IPM *versus* irradiación mamaria, se describe un incremento estadísticamente significativo de toxicidad grado 1 y 2 en forma de telangectasias, induración de la mama y fibrosis, dolor y necrosis grasa, sin existir diferencias en la toxicidad grado 4. Estos resultados unidos al hecho de que la dosis biológica equivalente (DBE) utilizada en la IPM es inferior a la administrada en el tratamiento estándar (39) conlleva que la IPM no se haya extendido. Sin embargo, los resultados indican que la IPM es una alternativa prometedora frente a la irradiación de toda la mama, aunque es necesario esperar los resultados de estudios prospectivos para considerar la IPM como un tratamiento estándar. A pesar de ello, sociedades como la ASTRO (35), la American Society of Breast Surgeons y la American Brachytherapy Society (34) y la ESTRO (36) consideran la IPM como una opción de tratamiento en pacientes bien seleccionadas (Tabla III).

#### IRRADIACIÓN TRAS MASTECTOMÍA

La mastectomía (MT) es un tratamiento quirúrgico que suele ofrecerse a aquellas pacientes en que la tumo-

TABLA III  
PACIENTES CANDIDATAS A IPM FUERA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SEGÚN GEC-ESTRO Y ASTRO

<i>Factores</i>	<i>GEC-ESTRO criterios</i>	<i>ASTRO criterios</i>
Edad	> 50 años	≥ 60 años
Histología	CDI, mucinoso, coloide, tubular o medular	CDI, mucinoso, coloide, tubular o medular
Lobulillar <i>in situ</i>	Permitido	Permitido
Ductal <i>in situ</i>	Ausente	Ausente
Grado	1-3	1-3
Tamaño tumoral (T)	PT1-2 ≤ 30 mm	PT1 ≤ 20 mm
Ganglios	pN0	pN0
Márgenes	Negativos ≥ 2 mm	Negativos ≥ 2 mm
Multicentricidad	Unicéntrico	Unicéntrico
Multifocalidad	Unifocal	Unifocal
Componente intraductal extenso	Ausente	Ausente
Invasión linfovascular	Ausente	Ausente
Receptores hormonales	+/-	+
Tratamiento sistémico primario	No	No
Mutación BRCA 1- 2	No especificado	Ausente

rectomía no es un tratamiento adecuado, ya que implicaría un resultado estético peor que la realización de una mastectomía con reconstrucción inmediata. La asociación de la RT adyuvante tras la MT ha demostrado una reducción del riesgo de recurrencia locorregional de aproximadamente dos tercios en varias series prospectivas y numerosos estudios aleatorizados (40). Sin embargo, su impacto en cuanto a la supervivencia global es más discutible.

Uno de los estudios que mejor ilustra el beneficio de la irradiación de la pared torácica tras la MT es el metaanálisis publicado en 2005 del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), el cual incluye 46 estudios aleatorizados, con un total de 23.000 pacientes (41). Así, la RT adyuvante tras MT provoca una disminución significativa de las tasas de recurrencia local a los 15 años (7,8 vs. 29%) y un aumento significativo de la supervivencia específica por cáncer en los pacientes con ganglios positivos comparado con la no administración de RT (54,7 vs. 60,1%, respectivamente;  $p = 0,0002$ ). En el grupo sin afectación ganglionar se observa una disminución del índice de recidiva locorregional a 10 años (3,1 vs. 8%) sin mostrar un aumento de la supervivencia. En el análisis por subgrupos de riesgo según edad, tamaño tumoral, número de ganglios afectados y otros factores, se observaron diferencias en beneficio de la RT. Por ello se recomienda la RT tras la MT en pacientes con afectación ganglionar  $\geq 4$  y tumores mayores de 5 cm o estadio III (42).

#### IRRADIACIÓN DE LAS ÁREAS GANGLIONARES

La irradiación de las áreas ganglionares en las pacientes afectas de cáncer de mama, sobre todo en estadios iniciales de la enfermedad, es un tema en discusión ya que los estudios publicados hasta la fecha no analizan todos los escenarios posibles frente a los que nos podemos encontrar en la práctica clínica habitual, ni describen exactamente los volúmenes ganglionares irradiados. Todo ello implica que el manejo de las áreas ganglionares sea un punto de difícil decisión para los oncólogos radioterápicos.

Actualmente, la recomendación más clara para la irradiación de las áreas ganglionares se establece en aquellas pacientes que presentan afectación de 4 o más ganglios axilares. En este caso está claramente indicada la irradiación de las áreas supraclavicular y el nivel III axilar, pudiéndose valorar la inclusión de los niveles I y II en los casos en que exista una extensa afectación de la grasa axilar, un tamaño ganglionar superior a 4 cm o la afectación de más del 75% de los ganglios extraídos. También se recomienda la irradiación de todos los niveles axilares cuando la paciente presente enfermedad macroscópica residual irsecable (43).

Sin embargo, el papel de la RT sobre las áreas ganglionares en las pacientes que presentan de 1 a 3 ganglios

positivos no es tan claro. Diversos estudios han demostrado una mejoría de la supervivencia en las pacientes en esta situación que recibieron tratamiento RT sobre las áreas ganglionares. Uno de los estudios más importantes que analiza el papel de la RT en esta situación es el NCIC-CTG MA20 (44). En este estudio se aleatorizaba a pacientes de alto riesgo sin afectación ganglionar y pacientes con afectación ganglionar (mayoritariamente 1-3 ganglios positivos) a recibir RT sobre la glándula mamaria con o sin irradiación de las áreas ganglionares. Los resultados mostraron un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad y del control locorregional, con una disminución de la afectación metastásica a distancia y una tendencia a mejorar la supervivencia global en el grupo de pacientes que recibió RT sobre las áreas ganglionares. Estos resultados apoyan la irradiación de las áreas ganglionares en el caso de afectación ganglionar de 1 a 3 ganglios positivos, y fue considerado uno de los avances clínicos de mayor relevancia por ASCO en 2011 (45), resultados similares obtuvo Poortmans en el ensayo de la EORTC 22922/10925 (27) e incluso propone la irradiación de la cadena mamaria interna.

Actualmente y tras el estudio de Giuliano (46) existe una corriente entre los equipos quirúrgicos de no realizar linfadenectomías en los casos en que existe una afectación ganglionar limitada a uno o dos ganglios centinelas. En estos casos no existen indicaciones claras sobre la necesidad o no de irradiar, ya que según el estudio de Giuliano las pacientes no intervenidas no habían recibido irradiación y los buenos resultados se atribuían a la irradiación incidental, es decir, a la dosis de irradiación que reciben los ganglios axilares al irradiar la mama tras una CC. Sin embargo, en el reanálisis publicado en 2014 (47), se comprueba que hasta un 69% de las pacientes sí que habían sido irradiadas de forma intencional. Por tanto, ante la falta de resultados que demuestren la no necesidad de no realizar tratamiento de los ganglios, en los casos de afectación del ganglio centinela sin linfadenectomía se recomienda irradiación ganglionar. Esta sustitución de la linfadenectomía quirúrgica por la irradiación es lo que se propone en el estudio AMAROS (48) donde se compara la linfadenectomía quirúrgica en pacientes con poca enfermedad axilar con la irradiación ganglionar; los autores no encontraron diferencias significativas entre el grupo operado e irradiado en relación a supervivencias global (93,27% vs. 92,52%) ni entre supervivencia libre de enfermedad (86,9% vs. 82,65%). Por el contrario encontraron diferencias en cuanto a la tasa de linfedema en detrimento del grupo quirúrgico. Por ello proponen que, en estas pacientes puede sustituirse la linfadenectomía quirúrgica por la irradiación ganglionar.

En cuanto a las dosis y los esquemas de tratamiento RT de las áreas ganglionares, se recomienda la administración de una dosis total de 46-50 Gy con un fraccionamiento clásico de 1,8-2 Gy/fracción, aunque algunos

autores ya utilizan los esquemas hipofraccionados de 40-42 Gy en 15-16 fracciones.

#### IRRADIACIÓN TRAS TRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO

La utilización de tratamiento sistémico primario (TSP) en el cáncer de mama localmente avanzado o en estadios precoces en los que se busca una reducción del tamaño de la lesión para llevar a cabo una cirugía conservadora, se ha convertido en un tratamiento ampliamente aceptado. Otro de los intereses de este tipo de tratamiento es poder valorar "in vivo" la utilidad del tratamiento sistémico.

En general, las pacientes que reciben TSP son candidatas a RT tras la cirugía, ya sea esta conservadora o MT. La justificación es que, generalmente, se trata de pacientes con tumores de gran tamaño y/o afectación ganglionar. Numerosos datos sugieren que la RT adyuvante en estos casos se traduce en un aumento del control local, incluso en pacientes que presentan respuesta completa tras el TSP. En un estudio (49) retrospectivo que incluía a un total de 670 pacientes tratadas con TSP seguida de MT, la RT adyuvante se asoció con una menor tasa de recurrencia locorregional a los 10 años de seguimiento (22 vs. 11%) y un menor riesgo de muerte por cáncer (HR 0,5; IC 95% 0,34-0,71) (50). Por otra parte, algunos datos sugieren que la respuesta tumoral al TSP puede ser un buen predictor del riesgo de recurrencia locorregional, con lo que podría ser útil para identificar a aquellas pacientes que más se beneficiarán de la RT adyuvante. Se ha observado que los factores que más se correlacionan con un incremento del riesgo de recurrencia locorregional son el tamaño tumoral > 5 cm y la afectación ganglionar al diagnóstico, y la presencia de enfermedad residual después del TSP, con patrón residual multifocal, e invasión linfovascular y en aquellas con receptores hormonales negativos. Por tanto, las indicaciones de irradiación tras TSP se han establecido en base a las indicaciones de irradiación sin TSP y a estudios retrospectivos. Son necesarios estudios prospectivos en los que la radioterapia esté correctamente descrita, que analicen el papel de la irradiación en estos casos.

Actualmente hay dos estudios prospectivos en marcha que intentan dar respuesta al papel de la RT tras la cirugía en pacientes que han recibido TSP. El primero está siendo llevado a cabo por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project y por el Radiation Therapy Oncology Group (NSABP B-51/RTOG 1304), en el que las pacientes con ganglios positivos al diagnóstico que recibieron TSP con una posterior respuesta completa patológica se aleatorizan a recibir o no RT adyuvante sobre los ganglios. Las pacientes que serán sometidas a mastectomía se aleatorizan a recibir RT locorregional *versus* observación, mientras que las pacientes tratadas con CC se aleatorizan a recibir RT locorregional *versus* RT sobre la pared torácica únicamente. El segundo

estudio está siendo llevado a cabo por el Alliance Cooperative Group (A011202) en el que se incluyen pacientes con enfermedad ganglionar persistente después de la QT neoadyuvante. Estas pacientes se las aleatoriza a recibir linfadenectomía quirúrgica *versus* irradiación axilar. Todas las pacientes recibirán RT adyuvante sobre la mama o sobre la pared torácica, en función del tipo de cirugía realizada.

A la espera de estos resultados, la decisión de administrar RT adyuvante en estos casos debe basarse en que el peor estadio de la paciente sea en el momento del diagnóstico o tras el TSP, independientemente de su respuesta clínica y patológica, tal como recomiendan las guías de la NCCN (51). Por tanto aquellas pacientes con afectación ganglionar demostrada previamente deberían recibir irradiación ganglionar.

#### CORRESPONDENCIA:

Manuel Algara López  
Servicio de Oncología Radioterápica  
Hospital de la Esperanza-Parc de Salut Mar  
Av. del Santuari de Sant Josep de la Muntanya, 12  
08024 Barcelona  
e-mail: malgara@parcdesalutmar.cat

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Siziopikou KP. Ductal Carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions. Arch Pathol Lab Med 2013; 137:462.
2. Hwang ES. The impact of surgery on ductal carcinoma in situ outcomes: the use of mastectomy. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 2010:197.
3. Hammond ME, Hayes DF, Downsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:2784.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2012. Ductal Carcinoma In Situ. Margin Status in DCIS. 2012.
5. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project experience. Semin Oncol 2001;28(4):400-18.
6. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet 2000;355:528-33.
7. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: Randomised controlled trial. Lancet 2003;362:95-102.
8. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SwedDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomized trial in a population offered mamography screening. Acta Oncol 2006;45(5):536-43.

9. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: A meta-analysis of randomized trials. *Rad Oncol* 2007;2:28.
10. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, et al. Consensus Conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, 22-25 April, 1999. *Cancer* 2000;88(44):946-54.
11. Hughels LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:5319.
12. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost Radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: A multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7(8):652-6.
13. Wong P, Lambert C, Agnihotram R, et al. Ductal carcinoma in situ—the influence of the radiotherapy boost on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):e153-e158.
14. Julian TB, Land SR, Wang Y, Vicini F, Arthur D, Mamounas EP, et al. Is boost therapy necessary in the treatment of DCIS? *J Clin Oncol* 2008;26(15S):537.
15. Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast with close or focally involved margins following breast-conserving surgery: Treatment with reexcision or radiotherapy with increased dosage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1021-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.014. Epub 2009 Apr 20.
16. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-39/RTOG 0413). A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, II breast cancer. <http://www.nsabp.pitt.edu/B-39.htm>. 2005.
17. Darby S, McGale P, et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10.801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707.
18. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086.
19. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513-20. doi: 10.1056/NEJMoa0906260
20. James ML, Lehman M, Hider PN, et al. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD003860.
21. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fraction for whole breast irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:89.
22. Rostom AY, Pradhan DG, White WF. Once weekly irradiation in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:551-5.
23. Montero A, Sanz X, Hernanz R, et al. Accelerated hypofractionated breast radiotherapy: FAQs (frequently asked questions) and facts. *Breast* 2014;23(4):299-309. doi: 10.1016/j.breast.2014.01.011. Epub 2014 Feb 12.
24. Dragun A, Quillo A, Riley E, et al. A phase 2 trial of once-weekly hypofractionated breast irradiation: first report of acute toxicity, feasibility and patient satisfaction. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013;85(3).
25. Sanz X, Algara M, Foro P, et al. Radioterapia hipofraccionada semanal en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama. *Rev Senología Patol Mam* 2008;21(4):145-50.
26. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost. EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
27. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC. Impact of the boost dose of 10Gy versus 26Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiation Oncol* 2009;90:80-5.
28. Sanz X, Rodriguez N, Foro P, et al. Feasibility of hypo-fractionated boost in the radiation treatment of breast cancer after conservative surgery: Acute and chronic toxicities in 110 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;Suppl. 81(2):S9-10.
29. Kirova Y, Fournier-Bidoz N, Servois V, et al. How to boost the breast tumor bed? A multidisciplinary approach in eight steps. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008;72(2):494-500.
30. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiation Oncol* 2013;108(2):197-202. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.008. Epub 2013 Jun 3
31. Rodríguez N, Sanz J, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (Impact Factor: 4.59)*. 10/2013; DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.08.046
32. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269.
33. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014;383:603.
34. Shaw C, Vicini F, Wazer DE, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2013;12(4):267-77.
35. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from American society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:987.
36. Polgar C. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiation Oncol* 2010;94(3):264-73.
37. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, et al. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2010; 16:245.
38. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:4038.
39. De las Heras M. Irradiación parcial de la mama. ¿Estamos preparados para cambiar nuestra práctica clínica? *Rev Senología Patol Mam* 2006;19:1-4.
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
41. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087.
42. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;8:1220-9.
43. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82b and 82c Randomized Studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-75.

44. Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(80Suppl. 15):abstr LBA 1003.
45. Vogelzang NJ, Benowitz SI, Adams S, et al. Clinical Cancer Advances 2011: Report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2012;30(1):88-109.
46. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75.
47. Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2014;32(32):3600-6.
48. European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC. Radiotherapy or Surgery of the Axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl; abstr LBA 1001).
49. Noh JM, Park W, Suh CO, et al. Is elective nodal irradiation beneficial in patients with pathologically negative lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy and breast-conserving surgery for clinical stage II-III breast cancer? A multicentre retrospective study (KROG 12-05). *Br J Cancer* 2014;110(6):1420-6.
50. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002;20:17.
51. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Breast Cancer (v2015.1). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

# Reconstrucción mamaria

F. LEYVA RODRÍGUEZ

*Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## RESUMEN

El interés por la reconstrucción mamaria ha aumentado en los últimos años. El mejor manejo de la enfermedad, especialmente en pacientes jóvenes, que ha transformado el cáncer en una enfermedad crónica, el aumento de la cirugía conservadora, la mejora de los materiales de reconstrucción o el mayor conocimiento de la anatomía y las técnicas han propiciado la expansión de la reconstrucción mamaria inmediata y diferida. Con la creación de unidades de patología mamaria hemos sido capaces de abordar la enfermedad de forma transversal.

**PALABRAS CLAVE:** Mama. Reconstrucción. Tumorectomía. Mastectomía inmediata. Mastectomía diferida.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad muy frecuente que afecta a una población joven que ve alterado su modo de vida de forma importante. Hay un cambio de actitud hacia la enfermedad, haciéndola visible y creándose grupos de opinión y presión para potenciar el estudio y avanzar en su manejo. La reconstrucción de la mama se ha beneficiado de esos cambios y hoy se admite que debe ser una opción para toda mujer a la que se le realiza cirugía como parte del tratamiento.

Los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos, mastectomías más conservadoras y la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela, han disminuido la morbilidad. Los avances en la tecnología de los implantes, los conocimientos anatómicos que permiten una mejor reconstrucción autóloga o el desarrollo de técnicas de ingeniería tisular han permitido realizar recons-

## ABSTRACT

*Interest in breast reconstruction has increased in recent years. The better management of the disease, especially in young patients, transformed breast cancer in a chronic condition, breast conservative surgery (BCS), improvement of reconstruction materials and wider anatomical and technical knowledge have led to the expansion of breast reconstruction, either immediate or delayed. With the creation of multidisciplinary breast pathology units we are able to treat this condition in a transversal fashion.*

**KEY WORDS:** Breast. Reconstruction. Lumpectomy. Immediate mastectomy. Delayed mastectomy.

trucciones con un mejor resultado estético y una menor morbilidad, sin poner en riesgo la seguridad oncológica.

Aun reconociendo los avances en los últimos años, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento y la reconstrucción del cáncer de mama, existen problemas sobre los que no hay consenso, como la radioterapia y reconstrucción, la seguridad de las reconstrucciones tras cirugía conservadora o las indicaciones de ciertas mastectomías.

## INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

El cáncer de mama ha acompañado a la humanidad desde siempre, pero la reconstrucción mamaria es reciente. Los primeros casos datan del siglo XIX usando la mama contralateral. En 1906 Tanzini describe el colgajo de dorsal ancho para reconstruir la zona mastectomiza-

da. Las prótesis de silicona se han usado para aumento y reconstrucción de mama desde los años sesenta (1). Los problemas de las prótesis motivaron al desarrollo de técnicas autólogas (2). La introducción por Radovan en 1982 de la expansión tisular como método para aumentar los tejidos locales supuso un impulso a la reconstrucción heteróloga, que aún hoy continúa (3). El diseño de colgajos del abdomen como el TRAM (colgajo musculocutáneo de recto anterior del abdomen) (4) y la aplicación de técnicas microquirúrgicas han permitido realizar reconstrucciones prácticamente idénticas a la mama original (5). Las técnicas de "lipofilling" para remodelar o aumentar mamas, son los últimos avances en reconstrucción (6). Para el futuro queda la "medicina regenerativa" y su papel en la mama. El aumento de las cirugías conservadoras ha permitido el desarrollo de las técnicas de remodelación mamaria, las mal denominadas técnicas "oncoplásticas" porque toda la cirugía debe ser oncológica (exerética) y plástica (reconstructiva).

#### COMITÉS Y UNIDADES DE PATOLOGÍA MAMARIA

El cáncer de mama es una patología compleja que debe ser abordada de forma transversal. Las autoridades sanitarias y las sociedades científicas recomiendan la creación de unidades de patología mamaria que trabajen como comités clínicos. Es recomendable que estas unidades estén acreditadas y cumplan unos criterios de calidad. Entre los criterios destacamos que las unidades deben atender un mínimo de 150 casos nuevos al año para mantener y mejorar la competencia de sus miembros. El número óptimo de casos para obtener el mejor coste-beneficio ronda los 200 casos al año (7). Entre sus miembros debe haber cirujanos plásticos con especial dedicación a la patología mamaria (8). A todas las pacientes que lo precisen se les debe ofertar la posibilidad de reconstrucción inmediata (9).

#### OBJETIVOS DE LA RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

La reconstrucción mamaria intenta recrear la forma y la simetría, corrigiendo el defecto anatómico, a la vez que se preserva la seguridad y la salud de la paciente. La reconstrucción no puede interferir con los tratamientos ni con el diagnóstico de la recurrencia y no puede suponer un incremento inaceptable de la morbimortalidad de la paciente (10).

#### TIEMPO DE LA RECONSTRUCCIÓN

La reconstrucción mamaria se puede realizar de forma inmediata, tras la cirugía conservadora o mastectomía, o diferida en el tiempo.

Las indicaciones para realizar la reconstrucción inmediata son los tumores en estadios iniciales que no requieran radioterapia (11). Las contraindicaciones absolutas son las que se describen en otro punto y las relativas son la enfermedad localmente avanzada y la necesidad conocida de radioterapia postoperatoria (11). Las ventajas más aceptadas son que hay mejor aceptación de la enfermedad por la mujer, ya que se acorta o elimina el periodo de mastectomía (12). Técnicamente es más fácil y el resultado estético es mejor, comparado con la diferida, porque se ha preservado la laxitud natural de los tejidos, el surco submamario y la estructura tridimensional de la forma de la mama (11). El coste es menor por el menor número de procedimientos (13). Las desventajas son un posible retraso de los tratamientos complementarios por complicaciones de la reconstrucción y un mayor número de complicaciones (10). Probablemente el aumento de la cirugía conservadora cambie esta situación.

La reconstrucción diferida es aquella que se realiza en cualquier momento a partir de la curación de la herida de mastectomía o de la cirugía conservadora. Era la práctica habitual hasta hace unos años, porque se creía que era oncológicamente más segura, no existían equipos de patología mamaria y paradójicamente, o no tanto, se afirmaba que las mujeres con reconstrucción diferida sienten un mayor incremento de su calidad de vida y satisfacción que las que son reconstruidas de forma inmediata; probablemente este hecho esté relacionado con las expectativas previas (14). Las indicaciones son las contraindicaciones para la inmediata y la falta de disponibilidad técnica. Las ventajas que se describen son una mejor apreciación por parte de la paciente que se pueden aplicar los tratamientos sin estar condicionados por la reconstrucción y que presenta menos complicaciones perioperatorias (10). Las desventajas, comparada con la inmediata, son que los resultados son más modestos, un tratamiento más prolongado para la paciente y un sobrecoste al sistema (15).

Hay un subgrupo de pacientes cuya indicación de radioterapia no se puede precisar a la hora de hacer la mastectomía. En estas pacientes se puede hacer una reconstrucción "inmediata-diferida" con expansor. Si es necesario, se administra radioterapia y se valora proseguir una reconstrucción heteróloga o convertir a autóloga en función del estado de la piel al finalizar el tratamiento (15).

#### SELECCIÓN DE LA PACIENTE CANDIDATA A RECONSTRUCCIÓN

Cuando se confirma el diagnóstico se presenta la paciente en el Comité de Patología Mamaria. Según la decisión adoptada, la paciente podrá ser valorada por el cirujano plástico que le propondrá el mejor esquema reconstructivo a su caso. La toma de decisiones sobre la

reconstrucción mamaria estará determinada por factores dependientes del tumor, de la paciente, de los tratamientos y, finalmente, del propio cirujano.

La indicación de reconstrucción, en sentido amplio, es la ausencia de contraindicación. Las contraindicaciones absolutas para la reconstrucción mamaria son la decisión de la paciente de no reconstruirse, los problemas psicológicos que impidan a la paciente valorar la realidad del problema, la imposibilidad de obtener márgenes oncológicamente seguros a pesar de los tratamientos adecuados o la presencia de patologías concomitantes que contraindiquen la reconstrucción (16).

Los factores dependientes del tumor son el estadio del tumor, los tratamientos que va a recibir y la localización. En todos los estadios se puede realizar la reconstrucción pero hay que individualizar. En los estadios iniciales se recomienda más la inmediata y en los avanzados la diferida. En cuanto a los tratamientos, el proceso reconstructivo sigue en el tiempo al tratamiento quirúrgico y puede ser antes, durante o después de la radioterapia y quimioterapia. La localización y el carácter uni o bilateral da lugar a indicaciones técnicas distintas (17).

Los factores dependientes de la paciente se obtienen de la anamnesis, la exploración física y la valoración psicológica.

Los antecedentes familiares permiten valorar los factores de riesgo y el cáncer heredo familiar que requiere una reconstrucción bilateral (16). La patología asociada como las coronariopatías, la diabetes o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica afectan negativamente a la reconstrucción por lo que se deben indicar procesos con poca morbilidad. Se tiende a sobrevalorar el papel negativo de estas patologías pero, salvo en los casos avanzados, no suelen contraindicar la intervención (18). La medicación requiere las mismas precauciones que cualquier otra intervención (18). El tabaco es el factor aislado más importante relacionado con la reconstrucción. Existe un riesgo aumentado de necrosis de los colgajos cutáneos e infección en la reconstrucción heteróloga (19) y en la reconstrucción autóloga son más frecuentes los problemas de necrosis grasas, dehiscencias y pérdida de los colgajos. Se aconseja suspender el tabaco al menos cuatro semanas previamente y hasta cuatro semanas después de la misma (20).

En la exploración física tendremos en cuenta la constitución general de la paciente, la zona receptora y la zona dadora. El estado constitucional de la paciente es un determinante importante de la reconstrucción. Las pacientes extremadamente delgadas no se pueden reconstruir con abdomen y las prótesis quedan mal cubiertas. El peso normal o ligero sobrepeso es ideal para todas las técnicas. El sobrepeso, con un índice de masa corporal mayor de 30, aumenta las complicaciones de los colgajos abdominales y de los expansores en los que además su resultado estético suele ser muy pobre por la imposibilidad de recrear una mama tan grande (10). En la explo-

ración física de la zona mamaria podemos encontrar la paciente con el tórax con dos mamas sin o con cirugías previas y el tórax con mastectomías uni o bilaterales. Es importante conocer el grado de satisfacción de la paciente con el tamaño original de sus mamas, lesiones, cicatrices, signos de radiopatía o prótesis. En general todas las posibles alteraciones que puedan incidir en el resultado final. La exploración física de las zonas dadoras más frecuentes son el tórax, cicatrices de toracotomía o escápula alada, la región axilar, cicatrices o defectos que indiquen que puede estar dañado el paquete toracodorsal, el abdomen, diástasis, hernias o cicatrices, paramedianas, subcostales o suprapúbicas (6,10,12).

La unidad de patología mamaria debe contar con psicólogo que evalúe previamente a la paciente e intente valorar, entre otros factores, si la paciente es buena candidata a la reconstrucción (14,21).

Al cirujano se le debe exigir experiencia y capacitación en todas o la mayoría de las técnicas para ofrecer una respuesta a cada caso. El cirujano debe exponer todas las técnicas, incluso las que no domina. Reconstruir una mama no es colocar un expansor y dejar evolucionar como por desgracia a veces se ve en nuestro medio. Cuanto más compleja es una técnica, mayor es su curva de aprendizaje, de ahí que se necesiten concentrar los casos para mejorar la capacitación y disminuir las complicaciones (7-9).

El último paso del proceso de selección es explicar los detalles de las técnicas, los tiempos, los procedimientos, las posibles evoluciones y cómo van a afectar a su vida diaria. La paciente debe entender cuáles son los objetivos y las limitaciones de la reconstrucción, de lo contrario el resultado final puede dar lugar a frustración y malestar (21). Hay que explicar que, salvo en las técnicas usadas tras las tumorectomías, la mama reconstruida nunca será como la original puesto que reconstruimos con tejido que no es mama, lo más aproximado es la reconstrucción autóloga. Debe existir un consentimiento informado para cada tipo de técnica y al finalizar la consulta es conveniente entregar a la paciente una hoja con indicaciones tanto pre como postoperatorias (21).

#### TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE MAMA Y SU RELACIÓN CON LA RECONSTRUCCIÓN

El cáncer de mama requiere un abordaje con múltiples armas terapéuticas; todas en mayor o menor medida pueden interferir con la reconstrucción.

Los tratamientos quirúrgicos son las cirugías conservadoras, las mastectomías y los vaciamientos ganglionares axilares.

Las cirugías conservadoras pueden ser tumorectomías, extirpación de un tumor con márgenes, cuadrantectomías, extirpación de un cuadrante y mastectomía parcial cuando se extirpa más cantidad. El término

lumpectomía no es adecuado por ser un anglicismo. La cirugía conservadora se podrá realizar mientras no esté contraindicada, y por tanto haya que hacer mastectomías. Antes de plantear una cirugía conservadora hay que predecir el resultado cosmético de la misma, por si pudiera beneficiarse de técnicas de readaptación o movilización de tejido mamario y así evitar las deformidades que se ven habitualmente como secuelas de estas cirugías aparentemente menores y que sin embargo resultan muy difíciles de corregir cuando las heridas han cicatrizado. La reconstrucción puede ser inmediata o diferida. En el caso de la inmediata, la presencia de un cirujano reparador permite al cirujano oncológico más libertad a la hora de extirpar la lesión (sigue siendo válida la idea de dos equipos, uno que reseca y otro que reconstruye). Conforme avanza la implantación de la cirugía reparadora sobre las secuelas de estas resecciones, disminuye la necesidad de mastectomías (16).

La mastectomía pretende extirpar toda la glándula mamaria y las estructuras que sean necesarias para el control de la enfermedad. Las consecuencias de la mastectomía son de pérdida funcional y alteración de la imagen corporal. Las indicaciones de la mastectomía son las contraindicaciones de la cirugía conservadora, además del cáncer en el hombre, la contraindicación de la radioterapia o la radioterapia previa, un carcinoma intraductal extenso, el deseo de la paciente y últimamente también son indicaciones de mastectomía bilateral las pacientes de alto riesgo con mutaciones confirmadas (16). Las mastectomías han evolucionado hacia una menor agresividad de forma paralela al cambio de concepto de enfermedad local a sistémica del cáncer de mama. Se revisan a continuación los distintos tipos de mastectomías y su influencia en la reconstrucción mamaria: la mastectomía radical, de Halsted y de Meyer, extirpación de la glándula mamaria, ambos pectorales y un vaciamiento axilar completo, la mastectomía ampliada, se extirpan los ganglios de la mamaria interna; la mastectomía superradical con resección de los ganglios supraclaviculares y parte de la clavícula y dos primeras costillas; y la mastectomía superradical de Prudente con desarticulación interescapulotorácica. Tienen poca indicación en el tratamiento del cáncer de mama. En ninguno de los casos anteriores está indicada la reconstrucción mamaria inmediata, salvo con fines de reconstrucción torácica, y en cuanto a la diferida habría que recurrir a la reconstrucción autóloga con colgajos. Se han desarrollado nuevas mastectomías menos agresivas que no han supuesto una menor seguridad oncológica. La mastectomía radical modificada de Patey se extirpa la mama, el pectoral menor, la fascia del pectoral mayor y un vaciamiento axilar completo, y en la mastectomía de Madden y Auchincloss, se extirpa la mama y se hace vaciamiento axilar a poder ser completo. En estos casos se puede realizar reconstrucción inmediata o diferida, con técnicas autólogas o heterólogas, dependiendo de los tejidos locales. Actualmente

la técnica más usada es la mastectomía simple mediante un abordaje denominado "skin sparing" o conservadora de piel. Se añade, si está indicada, la biopsia selectiva del ganglio centinela y se procede intraoperatoriamente según el resultado del mismo. Esta técnica es oncológicamente segura y no tiene por qué retrasar los tratamientos porque la frecuencia de complicaciones y recidivas no difiere de la mastectomía radical modificada. Es la ideal para la reconstrucción mamaria inmediata con todas las técnicas disponibles (11,22-24). La mastectomía simple conservadora del complejo areola pezón "nipple sparing", clásicamente llamada mastectomía subcutánea, se está indicando para determinados estadios del cáncer. Existen controversias sobre su seguridad, pero cada vez se definen mejor sus indicaciones oncológicas (25,26).

El tratamiento radioterápico tiene una especial repercusión en la reconstrucción mamaria. En los casos de cirugía conservadora que precisen radioterapia, si es necesaria la reconstrucción, se indica de forma inmediata. El tratamiento diferido de las secuelas de tumorectomías o cuadrantectomías radiadas debe hacerse con tejidos autólogos a distancia y es más compleja de lo inicialmente planeado. La radioterapia afecta al volumen final de la mama, por lo que la reconstrucción debe ser algo mayor del volumen previo (13,27,28). En los casos de mastectomías los beneficios de la radioterapia post-mastectomía están bien establecidos (28,29). La reconstrucción en estos casos está sujeta a debate, no hay consenso en cuanto a la técnica y el tiempo de reconstrucción tras la radioterapia (28,29). La opción más habitual es diferir la reconstrucción hasta el año (28-30). La literatura ofrece evidencia de que la radioterapia y la reconstrucción inmediata con expansores (no con prótesis) o con colgajos puede ser bien tolerada (31). La reconstrucción diferida hay que hacerla con tejido autólogo porque la pared torácica radiada tendrá problemas de expansión, dañando las costillas, problemas de curación de las heridas, de contractura capsular, de malposición, extrusión o infección del implante (4,28-30).

En caso de mastectomía y necesidad de radioterapia desconocida se puede optar por no reconstruir, pero otra opción es reconstruir con expansor o tejidos y valorar. Si se necesita radiar los colgajos resisten bien y el expansor se comporta como una reconstrucción "inmediata-diferida" que se comentó antes (15). El ganglio centinela ha disminuido bastante la incertidumbre sobre las pacientes que precisarán radioterapia postoperatoria (32). Finalmente podemos necesitar realizar una mastectomía por recidiva tumoral tras cirugía conservadora radiada; en este caso se indica una reconstrucción inmediata o diferida con tejidos autólogos (27,29).

Los tratamientos sistémicos forman parte del tratamiento del cáncer de mama y este debe ser realizado teniendo en cuenta el estado hormonal del mismo (17). Básicamente el tratamiento sistémico se divide en terapias endocrinas, citotóxicas y biológicas. Los estudios

han mostrado que aunque la reconstrucción inmediata se asocia con un tiempo de tratamiento quimioterápico más prolongado, esto no tiene repercusión clínica (33). Tras dar quimioterapia previa a la cirugía, se puede realizar la reconstrucción según la indicación del estadiaje del tumor. Los llenados del expansor y la quimioterapia no deben coincidir en los mismos días, conviene esperar alrededor de dos semanas tras el ciclo y una antes del siguiente. El tratamiento hormonoterápico y el biológico no contraindican la reconstrucción en ninguna de sus formas aunque se ha discutido el papel tromboembólico del tamoxifeno y los colgajos proponiéndose suspenderlo un mes antes (34).

#### TÉCNICAS DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

Existen dos grupos de técnicas según la cirugía oncológica: las postconservadoras, mal denominadas oncológicas, y las postmastectomías.

La reconstrucción mamaria tras cirugía conservadora es en sentido estricto reconstrucción mamaria, puesto que utilizamos tejido mamario para reconstruir la mama. Las indicaciones para realizarlas son cuando la escisión local no se puede llevar a cabo sin un riesgo significativo de deformidad, esto suele ocurrir cuando se reseca más de un 20% del volumen de la mama, en las resecciones centrales, mediales y del polo inferior, en los vaciamientos axilares a través de las incisiones de tumorectomías, en las incisiones perioareolares en los cuadrantes inferiores y cuando a pesar de la movilización de los tejidos no conseguimos readaptar la mama (15,27). Las técnicas de reconstrucción son autólogas y se dividen en las que “reemplazan” y las que “desplazan” tejidos, más frecuentes. Estos son colgajos glandulares o dermoglandulares de la mama que al desplazarlos van a ocupar el defecto. El resultado final suele ser una mama sin deformidad pero más pequeña por lo que suele ser necesario realizar la reducción de la mama contralateral. Las técnicas usadas incluyen la remodelación glandular, las técnicas de pedículo inferior, superior y vertical, las técnicas de “round block” y los colgajos de Grisotti (27). Las técnicas que reemplazan tejidos son el colgajo músculo cutáneo de dorsal ancho en sus distintas variantes y los colgajos de perforantes de la toracodorsal (TAP o TDAP) o los de la intercostal lateral (LICAP), ambos indicados sobre todo en las cuadrantectomías externas (35). Las secuelas de tumorectomías antiguas en mamas radiadas requieren la resección del tejido mamario radiado para liberar la mama. El defecto será mucho mayor y habrá que cubrirlo con colgajos (27,30). Las modernas técnicas de “lipo-filling”, en general, no pueden disimular los defectos de una mama radiada cuyos tejidos no se expanden. Las complicaciones de todas las técnicas son las mismas que en la reconstrucción autóloga.

En general, cuando hablamos de reconstrucción mamaria nos referimos a la reconstrucción postmastectomía. La reconstrucción mamaria tras mastectomía puede ser heteróloga (prótesis) o autóloga (colgajos), inmediata o diferida, uni o bilateral en un tiempo o sucesivamente. La reconstrucción heteróloga puede ser en un tiempo con prótesis o con expansor permanente o en dos tiempos con expansor y prótesis definitiva.

La reconstrucción con prótesis directa en un tiempo está indicada para reconstrucción inmediata tras mastectomía conservadora de piel o conservadora de areola y pezón. La paciente ideal es aquella con mamas relativamente pequeñas, no ptósicas y con un índice de masa corporal normal, que no desea cambios sustanciales en el tamaño final. Es condición indispensable la buena calidad de la piel y el tejido celular subcutáneo, así como la integridad del músculo pectoral (22,23). Las prótesis son de silicona, anatómicas con superficie rugosa y se han demostrado superiores en cuanto a satisfacción por la paciente de forma inequívoca (10-14). Esta técnica, aparentemente simple, debe ser cuidadosamente indicada a las pacientes ya que a medio y largo plazo tienen tasas de complicaciones muy elevadas (17).

La reconstrucción en un tiempo con expansor definitivo se realiza con una prótesis bicameral. Una cámara externa de silicona y otra interna con un puerto de llenado de suero salino que permite ajustar el volumen final. Pretende englobar los beneficios de la reconstrucción en un tiempo con los del ajuste final del volumen. Se sigue comercializando el modelo derivado de Becker por parte de Mentor en sus variantes de 25, 35 y 50, en los que el número representa el tanto por ciento de silicona, siendo el resto suero salino para ajustar el volumen. Allergan comercializa un producto similar el Natrelle 150 en versiones FH y SH en función de la altura de los mismos. Entre sus ventajas destaca la aparente simplicidad quirúrgica, la reconstrucción en un solo tiempo, que deja pocas cicatrices y poca morbilidad donante, así como una corta recuperación postquirúrgica (36). Está indicada en reconstrucción inmediata y diferida. Si bien las bondades del método parecen evidentes, las revisiones a largo plazo de la técnica no son muy favorables a su uso tanto en el Becker (36) como en el Natrelle 150 (37), concluyendo que el índice de recambios es inaceptablemente elevado bien sea por contractura o bien por problemas estéticos generalmente derivados de la pérdida de líquido. Otros autores encuentran un menor número de fracasos considerando la reconstrucción con este tipo de prótesis como un procedimiento realizable (38). Hay consenso en la importancia de seleccionar y explicar bien la técnica a la paciente. Las indicaciones más reconocidas son la reconstrucción en un solo tiempo en pacientes mayores y pacientes con riesgo quirúrgico u oncológico que no puedan ser sometidas a procesos reconstructivos más complejos o más largos, pacientes en el límite de prótesis directa, pero que falta algo de piel (36-38).

La reconstrucción en dos tiempos mediante la colocación de un expansor tisular y su recambio por una prótesis definitiva sigue siendo el procedimiento más usado en la reconstrucción mamaria. El expansor es texturado y de forma asimétrica, o anatómica, para favorecer la expansión diferenciada del polo inferior. La indicación de esta técnica es en reconstrucción inmediata, cuya mama no se haya radiado ni vaya a serlo, y en reconstrucción diferida que igualmente no haya sido radiada. Otras indicaciones son mamas no muy grandes en mujeres con peso normal o en pacientes con mastectomías con exceso de piel. Las principales ventajas de la técnica son sus cortos periodos de cirugía, la escasa morbilidad y la posibilidad de ir adaptando la técnica a los deseos de la paciente en cuanto a tamaño (39,40). Las complicaciones en conjunto de la técnica varían del 8% al 60%. Básicamente están relacionadas con el expansor, como malposición, extrusión o desinflado. Las desventajas se relacionan con el aspecto poco natural de la mama reconstruida, sobre todo si la comparamos con la reconstrucción autóloga, el debilitamiento del pectoral mayor, insuficiente expansión del polo inferior de la mama o el dolor asociado a la elevación del músculo serrato y en las inserciones del pectoral (39,40). La esencia de la técnica es colocar el expansor totalmente cubierto por músculo para expandir en bloque el músculo y la piel de la zona mastectomizada. Se rellena con suero cada semana o cada dos semanas. Se sobreexpande entre un 10% y un 30%. A los tres meses, una vez que la cápsula y la expansión tisular se han consolidado, se cambia por una prótesis. La expansión nos permitirá colocar una prótesis sin que exista tensión en los colgajos cutáneos, quedando esta cubierta totalmente por músculo.

Las matrices dérmicas acelulares comenzaron a usarse en cirugía de la mama en 2005, desde entonces su experiencia se ha incrementado considerablemente. Existen múltiples modelos en el mercado con resultados desiguales. Estamos en una fase de publicaciones de resultados contradictorios, pero se pueden extraer algunas conclusiones. La indicación de la matriz es en reconstrucción mamaria inmediata con materiales heterólogos. Su función es añadir una capa de tejido que se interponga entre la piel y la prótesis, para evitar la contractura. Durante estos años se ha visto que las mallas no van a mejorar el lecho, por lo tanto hay que ser muy exigente en cuanto a la colocación en tejidos dañados, isquémicos o radiados. Si se usan, es mejor colocarlas con prótesis directas. Se han publicado mallas con expansor para acortar el tiempo de llenado, pero sin duda lo que agrandan es el coste final (41-43). Otra función es crear una "hamaca" para la prótesis o el expansor con la idea de definir mejor el surco submamario y proyectar más el polo inferior de la mama reconstruida (41).

Las complicaciones de la reconstrucción heteróloga se relacionan con las complicaciones de las prótesis, infección, hematomas o seromas y de los colgajos

cutáneos como necrosis o dehiscencias de las heridas. Las infecciones periprotésicas se tratan con antibióticos intravenosos pero frecuentemente se requiere la retirada de la prótesis y esperar alrededor de seis meses antes de colocar otra prótesis. Las complicaciones tardías se relacionan con la contractura capsular, desplazamiento de la prótesis, vaciado de las prótesis de suero o extrusión por decúbitos y exceden del 30%. Esta es la principal desventaja, el elevado número de reintervenciones que sufrirá la paciente a lo largo de su vida por malposiciones, contracturas, infecciones o extrusiones (1,2,10,12,31,39,40). Se ha descrito la posible relación entre un linfoma anaplásico de células T grandes y las prótesis (44). Las contraindicaciones de la reconstrucción heteróloga son la falta de algunos de los requerimientos además de la presencia de radioterapia. Las desventajas de esta técnica son la falta de evolución con los cambios corporales de la edad, la dificultad para obtener una mama de apariencia natural y, no menos importante, la sensación continua de frialdad en la zona que refieren las pacientes (31,39,40).

La reconstrucción mamaria autóloga se realiza con tejidos. Se buscan zonas donantes con suficiente tejido para reconstruir una mama con pocas secuelas como el abdomen, glúteos o flancos.

La reconstrucción basada en abdomen es sin duda el "gold estándar" de la reconstrucción autóloga. Tiene múltiples ventajas tanto para la mama reconstruida como para la zona donante, ya que el colgajo usado es el TRAM (colgajo músculo cutáneo transverso de recto anterior del abdomen) en sus distintas variantes, cuya secuela se puede asumir que es una abdominoplastia. El colgajo inicial fue el TRAM pediculado basado en la arteria epigástrica superior que irriga la piel infraumbilical a través de los denominados "vasos de choque". La reconstrucción puede ser inmediata o más frecuentemente, diferida. Es un colgajo con bastantes problemas derivados de la insuficiencia vascular por lo que se diseñaron técnicas para asegurar el resultado como el "diferimiento", el TRAM "supercharged" o el "turbocharged". Los principales problemas se deben a la alteración de la pared abdominal por prescindir de un músculo fundamental para la función (4,6,30).

Los problemas que presenta el TRAM pediculado al estar basado en un pedículo no principal, han hecho evolucionar la técnica al TRAM libre. Este colgajo se nutre por la arteria epigástrica inferior profunda que es el pedículo principal que irriga la piel infraumbilical. Esto permite transferir más cantidad de piel y grasa con una menor necrosis (45). Está indicado en pacientes más obesas, fumadoras o diabéticas avanzadas (46). Las contraindicaciones a la realización son la sección previa de la epigástrica inferior profunda o cicatrices que impidan obtener suficiente tejido (46).

La persistencia del problema de debilidad, aunque se sacrifique menos músculo, dio lugar a la siguiente evolución de la técnica TRAM. La toma de una tira de mús-

culo que contenga una de las ramas en que se divide la epigástrica inferior profunda dentro del músculo permite dejar en continuidad la otra parte del músculo. Nahabedian (47) clasificó las distintas opciones del TRAM “conservador” de músculo en MS (*muscle sparing*) MS 0 (se toma todo el ancho, es decir, TRAM libre), MS 1 (preserva el segmento lateral del músculo), MS 2 (preserva el segmento medial del músculo) y MS 3 (preserva todo el músculo, colgajo DIEP). El colgajo de las perforantes de la arteria epigástrica inferior profunda (DIEP) es la evolución del TRAM “conservador” de músculo y supone el último paso en la evolución del TRAM pediculado. Este colgajo está desplazando a todos los colgajos abdominales anteriormente señalados (48). A pesar de todo, no está demostrado que sea superior a un colgajo MS 1 o un MS 2, de hecho muchas veces el DIEP se reconvierte a uno “conservador” de músculo, aunque claramente es superior al TRAM libre (49). El principal problema es la curva de aprendizaje de la técnica ya que se requiere una amplia experiencia en disección y técnica microquirúrgica. Los problemas son isquemia, insuficiencia venosa, pérdidas parciales o totales del colgajo, más frecuentes que en el caso del libre MS 0 o los MS 1 y MS 2 (48).

El colgajo de la arteria epigástrica inferior superficial (SIEA) es un colgajo adipocutáneo axial directo basado en dicha arteria, cuyo territorio cutáneo es similar, aunque menor, que el del TRAM libre. Este colgajo es muy fácil de obtener ya que se trabaja por encima de la pared muscular, el problema es que la arteria es inadecuada en más del 70% de la población, de ahí que su uso sea limitado. Lo contraindica la presencia de cicatrices de Pfannenstiel y la discrepancia con la mamaria interna de más de 0,5 mm y es indicado para mamas con copa A o B (50).

Los colgajos glúteos basados en las arterias glútea superior (SGAP) e inferior (IGAP) son usados en los casos en los que está indicada la reconstrucción autóloga pero no se pueda utilizar el tejido abdominal o que requieren una reconstrucción bilateral y no se puede llevar a cabo en un solo tiempo. Son buenos para recrear una mama no muy grande. En las reconstrucciones bilaterales se pueden hacer en dos tiempos. Se consideran de segunda elección por la dificultad técnica de disección, por el manejo del paciente en quirófano ya que requiere cambios de posición y por la posible irritación o daño del nervio ciático en el caso del IGAP. En cuanto a las secuelas cicatriciales es más fácil de ocultar la cicatriz del IGAP en el pliegue glúteo (51,52).

El colgajo de perforantes del músculo Gracilis (TUG) es un colgajo músculo cutáneo de músculo *gracilis* con una isla de piel transversa y superior, basado en la arteria circunfleja femoral medial. Se considera de segunda elección para reconstrucción inmediata uni o bilateral de mamas pequeñas. Entre las complicaciones destacar el ensanchamiento de las cicatrices, el linfedema y la necesidad de procedimientos secundarios para aumen-

tar el volumen de la mama (53). Variantes del TUG es el colgajo de perforantes de la arteria femoral profunda (PAP), que toma piel de la cara posterior del muslo, en el pliegue glúteo y sin afectar la musculatura (54).

El colgajo “Rubens” basado en perforantes de la circunfleja iliaca profunda que deja bastantes secuelas en el flanco (55) es de uso excepcional por las asimetrías que deja en el flanco (55).

Si se compara con la reconstrucción autóloga con la heteróloga se deduce que son procedimientos más invasivos y con más morbimortalidad, pero con mejores resultados a largo plazo. Se pueden adaptar a cualquier paciente y habitualmente resuelven el problema en una sola cirugía. Se recomienda trabajar con guías clínicas (56). Las indicaciones generales de la reconstrucción autóloga son la presencia de radiopatía, mastectomías radicales con mala cobertura, hábitos corporales de la paciente con mamas grandes que no desean simetrizar la contralateral, complicaciones de la reconstrucción heteróloga o la preferencia de la paciente. Las contraindicaciones son las médicas por ser cirugías más agresivas y las de las zonas donantes por no disponibilidad. Las ventajas es que evolucionan con el resto del cuerpo, se pueden adaptar a casi todas las mamas, se resuelven en una intervención y perduran en el tiempo. Las desventajas son cada vez menores para la paciente pero mayores para el cirujano.

Existe una tercera opción de reconstrucción denominada “reconstrucción combinada con tejidos y prótesis” que se realiza con el colgajo muscular o músculo-cutáneo de *latísimus dorsi* (dorsal ancho) pediculado y una prótesis. Es un colgajo fiable y robusto basado en el eje toracodorsal. Hay que valorar la viabilidad del músculo que puede estar desvascularizado por una disección axilar previa. Las indicaciones son de rescate cuando falla la reconstrucción con el abdomen y no se puede hacer una reconstrucción protésica, reconstrucciones diferidas en pacientes radiadas o pacientes con factores de riesgo como tabaquismo, diabetes u obesidad (57). Se puede realizar una reconstrucción bilateral al mismo tiempo o sucesivamente. El dorsal ancho cubre una prótesis o un expansor pero en pacientes con sobrepeso se puede reclutar suficiente grasa de la espalda para conseguir una mama considerable aunque suelen quedar asimetrías en el tórax (58). Se puede infiltrar con grasa en una o varias sesiones para suplir la necesidad de prótesis, hay que ver resultados a largo plazo. Problemas de la técnica son la necesidad de cambiar de posición a la paciente, los seromas de la espalda o los problemas derivados de las prótesis. No se han visto déficits funcionales en la movilidad, función o fuerza del brazo salvo en pacientes con altos requerimientos. Entre las desventajas de la técnica destaca la cicatriz de la espalda, la pérdida progresiva de volumen por la atrofia muscular, la necesidad de implantes, las alteraciones del color en la isla de piel o las asimetrías del contorno (57-59).

#### TÉCNICAS COMPLEMENTARIAS Y DE SIMETRIZACIÓN CONTRALATERAL

No es infrecuente que la mama reconstruida precise cirugías secundarias. En la reconstrucción autóloga son frecuentes los retoques cicatriciales y la adecuación del tamaño de la mama reconstruida mediante liposucciones de la cola de la mama y “lipofilling” del polo superior y medial (60). En el caso de las prótesis es frecuente la corrección de la malposición o las contracturas con recambios periódicos de la prótesis.

En la mama contralateral habitualmente hay que realizar una cirugía de simetrización bien reduciendo, aumentando o subiendo la misma. El momento de hacer la simetrización contralateral es variable y depende tanto de la paciente como del cirujano. La simetrización está en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud como una prestación y debe ser ofertada a todas las pacientes que se puedan beneficiar.

#### RECONSTRUCCIÓN DEL COMPLEJO AREOLA-PEZÓN

La reconstrucción del complejo areola-pezones es la última intervención de la reconstrucción mamaria. El tiempo de reconstrucción suele ser a partir de los tres meses, pero en casos de reconstrucción bilateral autóloga se puede hacer también de forma inmediata. No todas las mujeres se lo hacen pero otras lo consideran importante, sobre todo relacionado con la apariencia al vestirse con ropa ligera, ya que el que no se note un pezón y el otro sí es bastante llamativo. El objetivo es conseguir simetría en la posición, proyección y color del complejo areola-pezones en ambas mamas. El principal detalle técnico es colocarlo bien, un error es difícil de corregir. Se han descrito múltiples técnicas pero actualmente se suele crear el pezón con un colgajo local aleatorio como el C-V, o el “skate flap” o bien con el injerto de una parte del pezón contralateral si este es grande. La areola se suele tatuar pero antes se hacía con autoinjertos de distintas partes del cuerpo. Se puede conseguir una proyección extra del pezón, colocando injertos de cartilago, grasa, ácido hialurónico o hidroxiapatita. Una vez reconstruido hay que evitar la presión sobre el mismo para que no aplane. Si no se desea la reconstrucción, se pueden usar prótesis externas (61).

#### VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA RECONSTRUCCIÓN

Los resultados de la reconstrucción mamaria deben ser evaluados desde la perspectiva de la paciente y del cirujano. En la paciente debe valorarse el impacto de la reconstrucción teniendo en cuenta las razones y expectativas previas, la satisfacción de la paciente con su proceso quirúrgico y el tiempo de la misma. Una de las herramientas más valoradas

en la literatura es el cuestionario BREAST-Q que cuantifica la satisfacción de la paciente, su imagen corporal y aspectos relacionados con la calidad de vida como sus sentimientos físicos, psicosociales y sexuales (62). En cuanto a la evaluación del cirujano, no existe una escala validada y aceptada para valorar los resultados de la reconstrucción. Sólo existe la propia autocrítica para embarcar a las pacientes en procesos que no van a aumentar su vida pero si van a alterar su calidad de vida para bien o para mal.

#### SEGUIMIENTO DE LA MAMA RECONSTRUIDA

El seguimiento de la reconstrucción autóloga debe ser mediante examen físico al que se añaden pruebas de imagen como ecografía y mamografía a los seis meses y después anualmente. En el caso de la mama radiada se recomienda esperar un año para iniciar las pruebas, hasta que se estabilicen los cambios. La resonancia magnética se indica cuando se encuentran anomalías en las otras pruebas. Un problema en el seguimiento se relaciona con los cambios en los tejidos como consecuencia de los “lipofilling”, ya que los quistes y las calcificaciones de la grasa pueden confundirnos con recidivas. Actualmente los radiólogos han aprendido a diferenciar estas lesiones de una recidiva (63). Tanto la reconstrucción inmediata como la diferida pueden potencialmente enmascarar las recurrencias locales de la pared torácica, si bien se admite que estas se correlacionan con enfermedad metastásica y por tanto afectan de forma aislada poco a la supervivencia global (64).

#### CONCLUSIÓN

En los últimos años la reconstrucción mamaria ha experimentado un desarrollo impresionante. Las múltiples técnicas de cirugía plástica tratan de adaptarse a cada paciente, buscando recrear la simetría y la forma de las mamas. Esto ha supuesto una mejora en la calidad de vida de las pacientes ya que el cáncer de mama se ha convertido en una enfermedad crónica y las pacientes vivirán muchos años mastectomizadas o con las mamas reconstruidas. Pero la reconstrucción mamaria no supone un aumento de la supervivencia y puede ser un proceso complejo que altere el modo de vida de la paciente, por lo que se debe exigir la competencia adecuada al cirujano y una explicación detallada de las ventajas e inconvenientes de cada procedimiento.

CORRESPONDENCIA:  
Francisco Leyva Rodríguez  
Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Doctor Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: francisco.leyva@salud.madrid.org

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cronin TD, Gerow FJ. Augmentation mammoplasty: A new "natural feel" prosthesis. *Excerpta Medica International Congress Series* 1963;66:41.
2. Hollos P. Breast augmentation with autologous tissue: An alternative to implants. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:381-4.
3. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:195-208.
4. Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:216-25.
5. Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator-flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994;32:32-8.
6. Beahm EK, Walton R. Revision in autologous breast reconstruction: Principles and approach. *Clin Plastic Surg* 2007;34:139-62.
7. Pagano E, Ponti A, Gelormino E, Merletti F, Mano MP. An economic evaluation of the optimal workload in treating surgical patients in a breast unit. *Eur J Can* 2003;39:748-54.
8. Wilson AR, Marotti L, Bianchi S, Biganzoli L, Claassen S, Decker T, et al.; EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists). The requirements of a specialist breast centre. *Eur J Can* 2013;49:3579-87.
9. Rosselli Del Turco M, Ponti A, Bick U, Biganzoli L, Cserni G, et al. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Can* 2010;46:2344-56.
10. Alderman AK, Wilkins E, Kim M, Davis JA. Complications in post-mastectomy breast reconstruction: Two year results of the Michigan breast reconstruction outcome study. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:2265-74.
11. Slaviv SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: Oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:49-62.
12. Elder EE, Brandberg Y, Björklund T, Rylaner R, Lagergren J, Jurell G, et al. Quality of life and patient satisfaction in breast cancer patients after immediate breast reconstruction: A prospective study. *Breast* 2005;14:201-8.
13. Khoo A, Kroll SS, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Robb GL, et al. A comparison of resource cost of immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:964-8.
14. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:17-9.
15. Kronowitz SJ. Delayed-immediate breast reconstruction: Technical and timing considerations. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:463-74.
16. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, et al. NCCN Breast Cancer Panel Members. NCCN Guidelines Version 3.2.104 National Comprehensive Cancer Network.
17. Spear SL, Mardini S, Ganz JC. Resource cost comparison of implant-based breast reconstruction versus TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:101-5.
18. Miller AP, Falcone RE. Breast reconstruction: Systemic factors influencing local complications. *Ann Plast Surg* 1991;27:115-20.
19. Goodwin SJ, McCarthy CM, Pusic AL, Bui D, Howard M, Disa JJ, et al. Complications in smokers after postmastectomy tissue expander/ implant breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2005;55:16-9.
20. Chang DW, Reece GP, Wang B, Robb GL, Miller MJ, Evans GR, et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:2374-80.
21. Contant CM, van Wersch AM, Wiggers T, Way RT, van Geel AN. Motivations, satisfaction, and information of immediate breast reconstruction following mastectomy. *Patient Educ Couns* 2000;40:201-8.
22. Carlson GW, Bostwick J III, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin-sparing mastectomy: Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg* 1997;225:575-8.
23. Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, Ames FC, Wang BG, Reece GP, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: A 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:421-5.
24. Howard MA, Polo K, Pusic AL, Cordeiro PG, Hidalgo DA, Mehrara B, et al. Breast cancer local recurrence after mastectomy and TRAM flap reconstruction: Incidence and treatment options. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:1381-6.
25. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3117-22.
26. Spear SL, Willey SC, Feldman ED, Cocilovo C, Sidawy M, Al-Attar A, et al. Nipple-sparing mastectomy for prophylactic and therapeutic indications. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:1005-14.
27. Audretsch WP. Reconstruction of the partial mastectomy defect: Classification and method. *Surgery of the breast: Principles and art*. In: Spear SL, editor. Philadelphia: Lippincote Raven Publishers; 1998. p. 155-96.
28. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: A critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:395-408.
29. Jagji R, Pierce L. Postmastectomy radiation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:236-43.
30. Spear SL, Ducic I, Low M, Cuoco F. The effect of radiation on pedicled TRAM flap breast reconstruction: Outcomes and implications. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:84-95.
31. McCarthy CM, Pusic AL, Disa JJ, Cordeiro PG, Cody HS III, Mehrara B. Unilateral postoperative chest wall radiotherapy in bilateral tissue expander/implant reconstruction patients: A prospective outcomes analysis. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1642-7.
32. Klauber-Demore, N, Calvo BF, Hultman CS, Kim HJ, Meyers MO, Damitz L, et al. Staged sentinel lymph node biopsy before mastectomy facilitates surgical planning for breast cancer patients. *Am J Surg* 2005;190:595-7.
33. Zhong T, Hofer SO, McReady DR, Jacks LM, Cook FE, Baxter N. A comparison of surgical complications between immediate breast reconstruction and mastectomy: The impact on delivery of chemotherapy. An analysis of 391 procedures. *Ann Surg Oncol* 2012;19:560-6.
34. Kelley BP, Valero V, Yi M, Kronowitz SJ. Tamoxifen increases the risk of microvascular flap complications in patients undergoing microvascular breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:305-14.
35. Hamdi M, Van Landuyt K, Monstrey S, Blondeel P. Pedicled perforator flaps in breast reconstruction: A new concept. *Br J Plast Surg* 2004;57:531-9.
36. Sindali K, Davis M, Mughad M, Oskar KS. The natural history of Becker expandable breast implants: A single center 10 years experience. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:345e-3513.
37. Teo I, Azmy IA. Outcome of single-stage breast reconstruction using the Natrelle 150 expander implant. *Ann Plast Surg* 2014;73:498-502.
38. Goh SC, Thorne AL, Williams G, Laws SA, Rainsbury RM. Breast reconstruction using permanent Becker expander implants: An 18 year experience. *Breast* 2012;21:764-8.
39. Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: Part I. A prospective analysis of early complications. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:825-31.
40. Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: Part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:832-9.
41. Breuing KH, Colwell AS. Inferolateral AlloDerm hammock for implant coverage in breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2007;59:250-5.

42. Weichman KE, Wilson SC, Weinstein AL, Hazen A, Levine JP, Chol M, et al. The use of acellular dermal matrix in immediate two-stage tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:1049-58.
43. Sbitany H, Serletti JM. Acellular dermis-assisted prosthetic breast reconstruction: A systematic and critical review of efficacy and associated morbidity. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:1162-9.
44. Kim B, Roth C, Chung KC, Young VL, Cvan Busum K, Schnyer C, et al. Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: A systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:2141-50.
45. Moon HK, Taylor GI. The vascular anatomy of rectus abdominis musculocutaneous flaps based on the deep superior epigastric system. *Plast Reconstr Surg* 1988;82:815-32.
46. Selber JC, Kurichi JE, Vega SJ, Sonnad SS, Serletti JM. Risk factors and complications in free TRAM flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2006;56:492-7.
47. Nahabedian MY, Momen B, Galdino G, Manson PN. Breast reconstruction with the free TRAM or DIEP flap: Patient selection, choice of flap, and outcome. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:466-75; discussion 476-7.
48. Blondeel N, Vanderstraeten GG, Monstrey SJ, Van Landuyt K, Tonnard P, Lysens R, et al. The donor site morbidity of free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1997;50:322-30.
49. Bajaj AK, Chevray PM, Chang DW. Comparison of donor-site complications and functional outcomes in free muscle-sparing TRAM flap and free DIEP flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117:737-46.
50. Piegel AJ, Khan FN. An intraoperative algorithm for use of the SIEA flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:1450-9.
51. Yaghoobian A, Boyd JB. The SGAP flap in breast reconstruction: Backup or first choice? *Plast Reconstr Surg* 2011;128:29e-31e.
52. LoTempio MM, Aller RJ. Breast reconstruction with SGAP and IGAP flaps. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:393-401.
53. Locke MB, Zhong T, Mureau MA, Hofer SA. Tug 'O' war: Challenges of transverse upper gracilis (TUG) myocutaneous free flap breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:1041-50.
54. Saad A, Sadeghi A, Allen RJ. The anatomic basis of the profunda femoris artery perforator flap: A new option for autologous breast reconstruction — a cadaveric and computer tomography angiogram study. *J Reconstr Microsurg* 2012; 28:381-6.
55. Elliott LF, Hartrampf CR, Jr. The Rubens flap: The deep circumflex iliac artery flap. *Clin Plast Surg* 1998;25:283-91.
56. Hwang TG, Wilkins EG, Lowery JC, Gentile J. Implementation and evaluation of a clinical pathway for TRAM breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:541-8.
57. Bostwick J III, Schefflan M. The latissimus dorsi musculocutaneous flap: A one-stage breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1980;7:71-8.
58. Chang DW, Youssef A, Cha S, Reece GP. Autologous breast reconstruction with the extended latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:751-9.
59. Tarantino I, Banic A, Fischer T. Evaluation of late results in breast reconstruction by latissimus dorsi flap and prosthesis implantation. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:1387-91.
60. Delay E, Garson S, Tousson G, Sinna R. Fat injection to the breast: Technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J* 2009;29:360-76.
61. Nahabedian MY. Nipple reconstruction. *Clin Plast Surg* 2007;34:131-7; abstract vii.
62. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: The BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124:345-53.
63. Carvajal J, Patiño JH. Mammographic findings after breast augmentation with autologous fat injection. *Aesthet Surg J* 2008;28:153-62.
64. Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, Robb GL, Hoy E, Smiteh TL, et al. Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: Patterns and significance. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:712-22.

# Ya están disponibles nuestros libros en formato electrónico

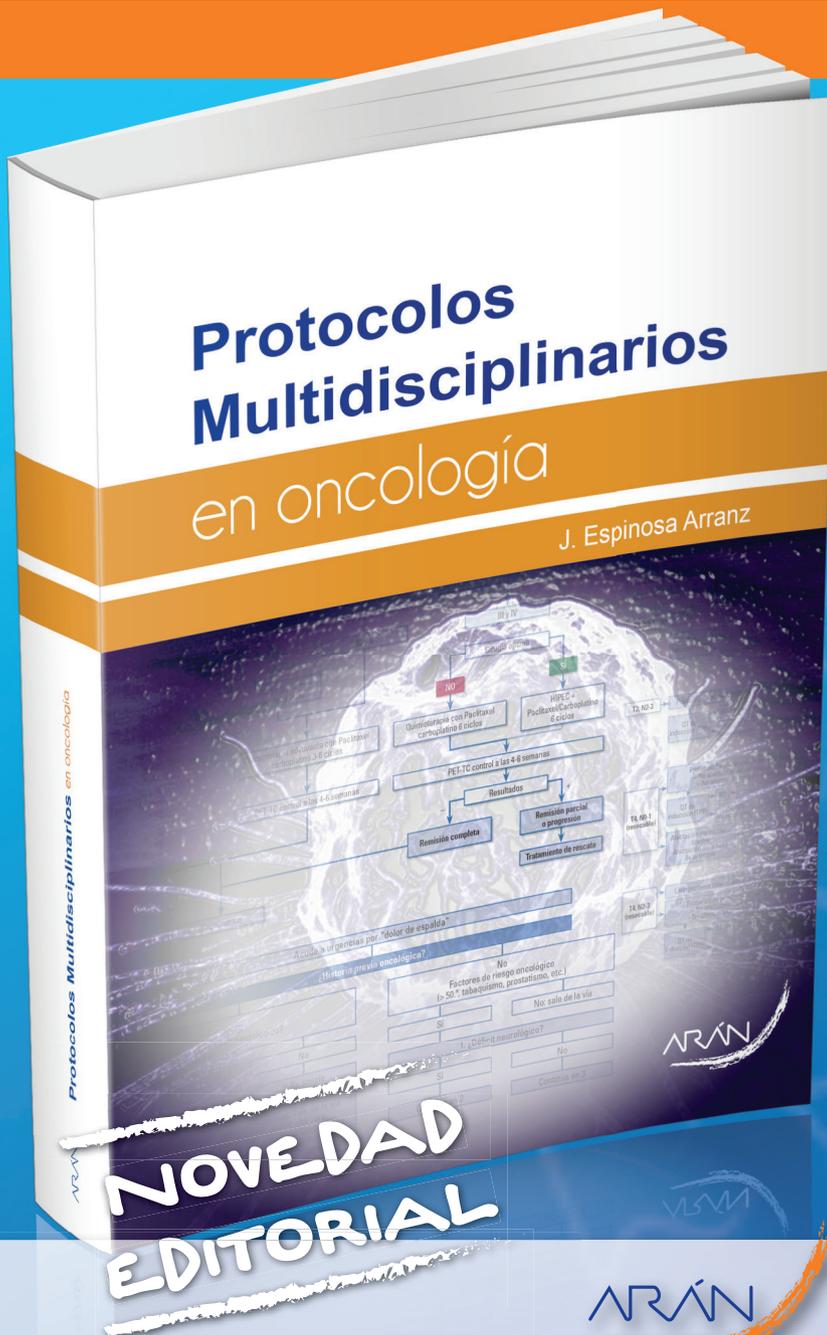


[www.grupoaran.com](http://www.grupoaran.com)

# Protocolos Multidisciplinarios

en oncología

Dr. Javier Espinosa Arranz



*Una obra única de la especialidad donde han participado más de 200 especialistas de las patologías implicadas*

- Cerca de 1.000 págs.
- Disponible en versión electrónica (Android, iPad y PC)
- Descárgate nuestra app "Arán Ediciones"

[www.grupoaran.com](http://www.grupoaran.com)

Castelló, 128 - 1º. 28006 Madrid. Tel. 91 782 00 35. Fax 91 561 57 87  
e-mail: publicaciones@grupoaran.com