

PROTOCOLO CÁNCER DE MAMA

Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento

Hospital Universitario Reina Sofía.

Subcomisión Clínica de Cáncer de Mama.

Córdoba 2021.

Hospital Universitario Reina Sofía.

Subcomisión Clínica Cáncer de Mama

Álvarez Benito, Marina	Radiodiagnóstico
Benítez Gomá, Joan	Cirugía Plástica
Cara García, María	Radiodiagnóstico
Calvo Tudela, Ángel	Oncología Radioterápica
Contreras De Miguel, Elvira	Radiodiagnóstico
Contreras Puertas, Pablo	Medicina Nuclear
De la Haba Rodríguez, Juan	Oncología Médica
Elías Cabot, Esperanza	Radiodiagnóstico
Espinosa Calvo, María	Oncología Radioterápica
Fuentes Vahamonde, Helena	Anatomía Patológica
León Salinas, Carlos	Cirugía General y Digestiva
Morales Estévez, Cristina	Oncología Médica
Ortega Salas, Rosa	Anatomía Patológica
Pedrosa Garriguet, Margarita	Radiodiagnóstico
Pulido Carmona, Cristina	Radiodiagnóstico
Raya Povedano, José Luis	Radiodiagnóstico
Rioja Torres, Pilar	Cirugía General y Digestiva
Robles Quesada, Teresa	Cirugía General y Digestiva
Rodríguez Alonso, Beatriz	Oncología Médica

Romero Martín, Sara

Radiodiagnóstico

Sanabria Gay, Ana Belén

Radiodiagnóstico

Sánchez Medianero, M^a Teresa

Anatomía Patológica

Torres Lorite, Manuela

Cirugía General y Digestiva

Tudela Beltrán, Luz

Oncología Radioterápica

INDICE

1. DIAGNOSTICO RADIOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA

1.1. PETICIÓN DE PRUEBAS DE IMAGEN DE MAMA

1.2. SOLICITUDES PREFERENTES

1.3. REALIZACIÓN PERIÓDICA DE PRUEBAS DE IMAGEN DE MAMA

1.4. ATENCIÓN DE PACIENTES DERIVADAS DEL PDPCM

1.5. DIRECCIÓN DEL PROCESO DIAGNÓSTICO

1.6. INFORME RADIOLÓGICO

1.7. SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE

1.8. INDICACIONES DE RESONANCIA MAGNÉTICA MAMARIA

1.9. ESTADIFICACIÓN LOCO-REGIONAL EN EL CANCER DE MAMA

1.10. SITUACIONES ESPECIALES

1.10.1. CARCINOMA LOCALMENTE AVANZADO

1.10.2. PACIENTE RECONSTRUIDA

1.10.3. PACIENTES MASTECTOMIZADAS

1.11. MANEJO DE LESIONES B3 HISTOLOGICAS TRAS BIOPSIA PERCUTANEA

1.12. MARCAJE DE LESIONES NO PALPABLES

1.12.1. PREVIO A CIRUGÍA CONSERVADORA

1.12.2. PREVIO A TRATAMIENTO CON QUIMITERAPIA NEOADYUVANTE

1.13. BIBLIOGRAFÍA

2. DIAGNÓSTICO ANATOMO PATOLÓGICO

2.1. BIOPSIA CON AGUJA GRUESA/BIOPSIA INCISIONAL

2.1.1. DEFINICIÓN

2.1.2. METODOLOGÍA DE INCLUSIÓN Y CORTE E IMPORTANCIA DE LA CORRELACIÓN RADIO- PATOLÓGICA

2.1.3. CATEGORÍAS HISTOLÓGICAS DIAGNÓSTICAS EN BAG Y BAV

2.2. BIOPSIAS ESCISIONALES/PIEZAS QUIRÚRGICAS

2.2.1. METODOLOGÍA DE INCLUSIÓN Y CORTE/DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

2.2.2. DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA/DIAGNÓSTICO

2.3. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA.

2.3.1. ESTUDIO INTRAOPERATORIO

2.3.2. ESTUDIO DIFERIDO

2.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE PIEZAS DE LINFADENECTOMIA AXILAR

2.5. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE PIEZAS DE RESECCIÓN TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

2.6. BIBLIOGRAFÍA

3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

3.1. GENERALIDADES

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

4.1. OPCIONES QUIRÚRGICAS. ASPECTOS GENERALES

4.2. VALORACION PREQUIRURGICA

4.3. CIRUGIA CONSERVADORA DE MAMA

4.4. MASTECTOMIA SIMPLE/RADICAL

4.5. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

4.6. LINFADENECTOMIA AXILAR

4.7. CIRUGIA MAMARIA EN LOS CASOS DE RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO)

4.8. BIBLIOGRAFÍA

5. APORTACIÓN AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA DESDE MEDICINA NUCLEAR

5.1. INDICACIONES DE BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA

5.2. OTRAS SITUACIONES CLÍNICAS

5.3. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS DE BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA

5.4. CUESTIONES TÉCNICAS Y DECISIONES CLÍNICAS

5.5. ETAPAS DEL PROTOCOLO:

5.5.1. ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO

5.5.2. ESTUDIO LINFOGAMMAGRÁFICO

5.5.3. DETECCIÓN INTRAOPERATORIA DEL GC

5.6. DETECCIÓN RADIOISOTÓPICA DE LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES

5.6.1. TÉCNICA ROLL

5.6.2. TÉCNICA SNOLL

5.7. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN CÁNCER DE MAMA

5.8. BIBLIOGRAFÍA

6. TRATAMIENTO SISTÉMICO

6.1. EVALUACIÓN PRETRATAMIENTO EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ

6.1.1. DIAGNÓSTICO INICIAL

6.1.2. ESTADIFICACIÓN LOCAL

6.1.3. ESTUDIO DE ENFERMEDAD A DISTANCIA

6.2. TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ

6.2.1. CARCINOMA IN SITU

6.2.2. CARCINOMA INFILTRANTE

6.2.3. SITUACIONES ESPECIALES

6.3. TRATAMIENTO SISTÉMICO EN CÁNCER DE MAMA AVANZADO

6.3.1. TRATAMIENTO HORMONAL

6.3.2. TRATAMIENTO HER 2 POSITIVO

6.3.3. TRATAMIENTO QT (TN; LUMINALES RESISTENTES A HT)

6.4. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA:

6.4.1. ENFERMEDAD PRECOZ

6.4.2. ENFERMEDAD AVANZADA

6.5. BIBLIOGRAFÍA

7. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

7.1. INTRODUCCIÓN

7.2. INDICACIONES:

7.2.1. CARCINOMA IN SITU

7.2.2. CARCINOMA INFILTRANTE

7.3. RADIOTERAPIA TRAS QUIMITERAPIA NEOADYUVANTE

7.4. IRRADIACIÓN PARCIAL ACELERADA DE LA MAMA (RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA CON DISPOSITIVO INTRABEAM)

7.5. TUMOR PHYLLODES

7.6. TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA LOCAL

7.7. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO RADIOTERAPICO

7.8. SIMULACIONES MEDIANTE TAC

7.9. CRITERIOS DE CONTONEO DE VOLUMENES DE TRATAMIENTO

7.10. CRITERIOS DE CONTONEO DE ORGANOS DE RIESGO (OR) Y LIMITANTES DE DOSIS

7.11. PROTOCOLO DE VERIFICACIÓN MEDIANTE IMAGENPORTAL (RTE3D)

7.12. TOXICIDAD

7.13. BIBLIOGRAFÍA

8. ANEXOS

8.1. PROTOCOLO SOBRE MANEJO DE LA AXILA METASTÁSICA EN CÁNCER DE MAMA

8.2. CLASIFICACIÓN TNM CÁNCER DE MAMA (AJCC 8ª Ed.)

1. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA

1.1. PETICIÓN DE PRUEBAS DE IMAGEN DE MAMA

Para la solicitud de pruebas de imagen de mama, tanto desde Atención Primaria como de Atención Especializada, se utilizará la petición electrónica, desde las plataformas Diraya y PDI. Es imprescindible detallar en el campo "justificación clínica" la indicación de la prueba. En esta petición se debe señalar la prioridad de la prueba (1 normal, 2 preferente y 3 urgente) y la fecha ideal de realización. En los controles periódicos es importante reflejar la siguiente fecha de revisión en consulta.

En el Servicio de Radiodiagnóstico, una vez valorado el documento, y en función de la clínica, edad y antecedentes del paciente, se decidirá la pertinencia o no de realizar el estudio, la prueba por la que comenzar el mismo (mamografía o ecografía mamaria), y la prioridad (Figura 2). Como referencia en este punto se utilizará el "Catálogo de pruebas diagnósticas" del sistema sanitario público de Andalucía para Atención Primaria, y el "Protocolo de Recomendaciones en el Manejo Diagnóstico de Lesiones Mamarias", elaborado por el Servicio Andaluz de Salud, como apoyo al Proceso Asistencial Integrado Cáncer de Mama (PAICM).

Se considera indicado solicitar una prueba de imagen de mama en las situaciones especificadas en estos documentos para la realización preferente y periódica de pruebas de imagen de mama. En aquellos casos en los cuales no se considere indicado la realización del estudio y cuando no se aporte la justificación clínica que impida la valoración, se señalará la prueba como "no validada" y se detallará en el campo correspondiente el motivo de la no validación.

Figura 1. Petición pruebas de imagen de mama.

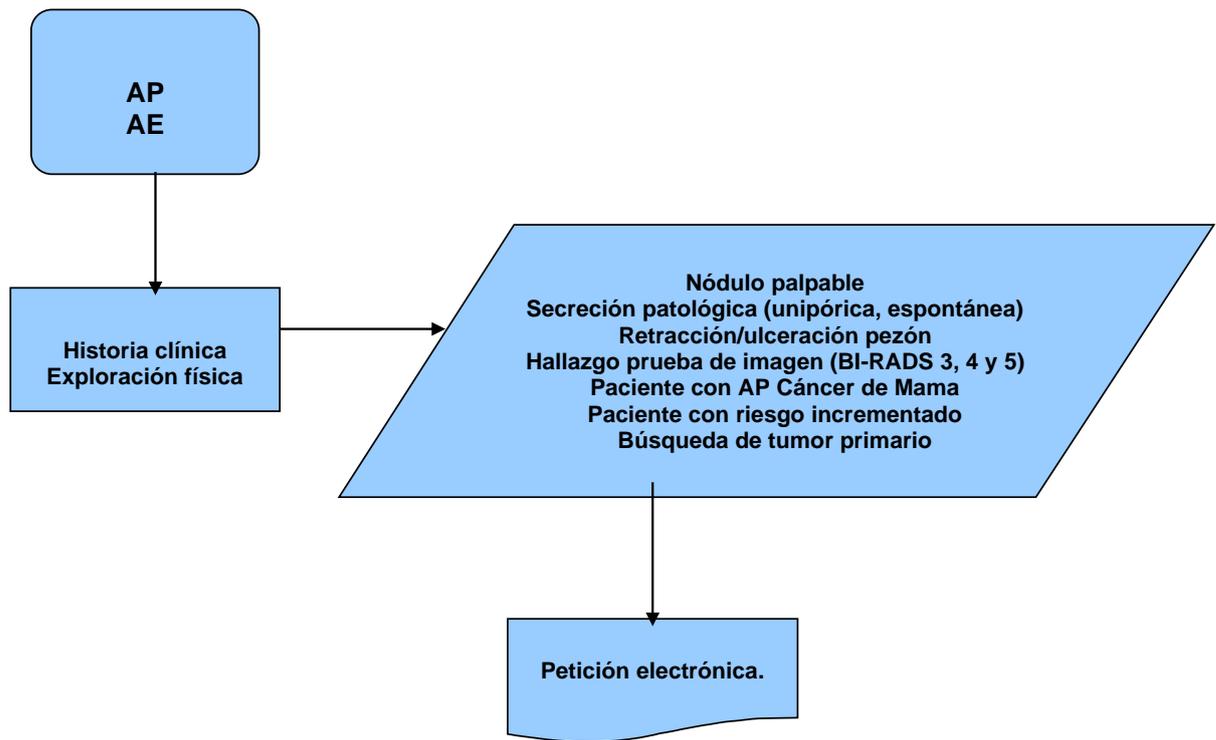
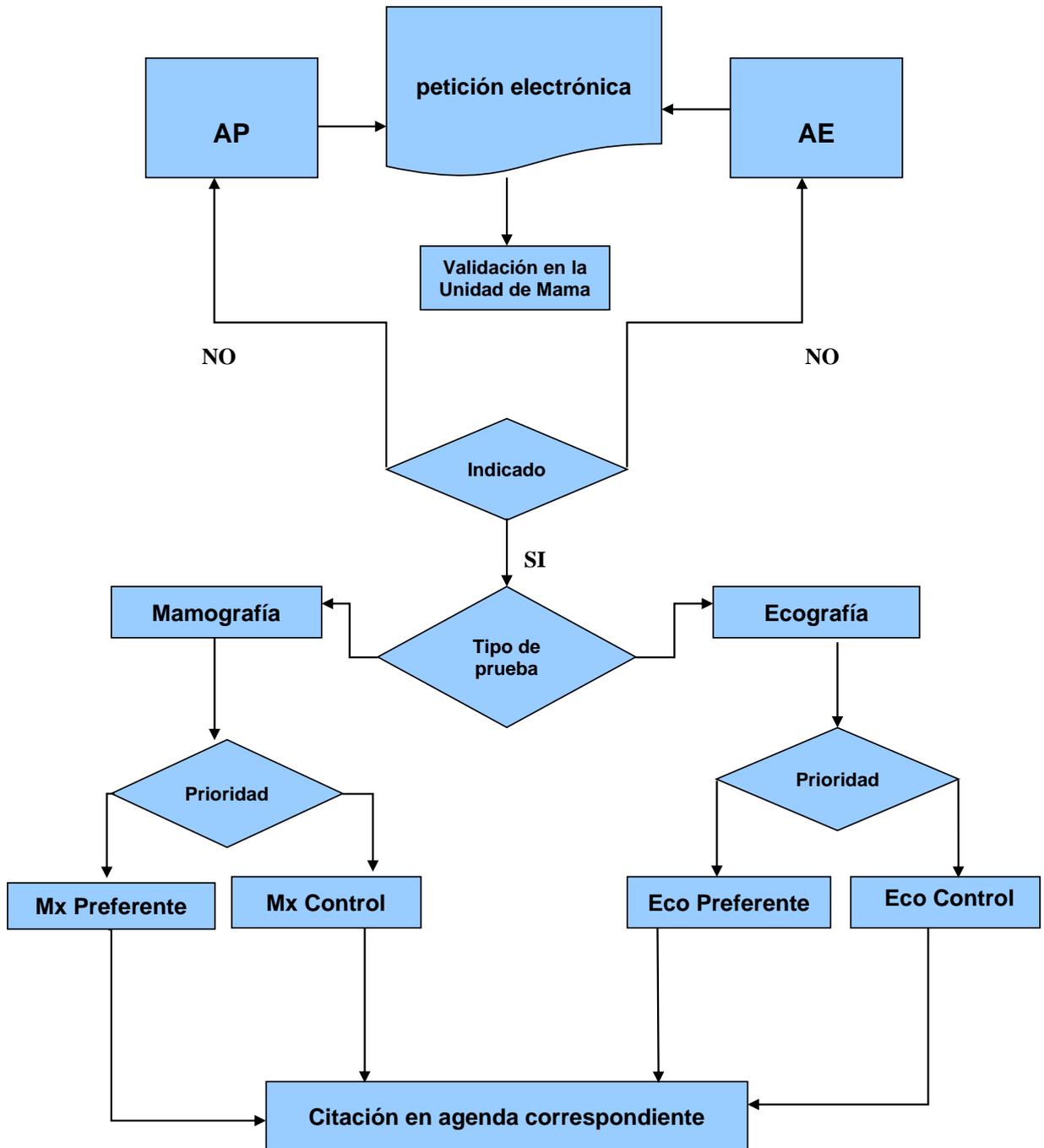


Figura 2. Valoración solicitudes pruebas de imagen de mama.



1.2 . SOLICITUDES PREFERENTES

Se consideran casos de sospecha, para atender con carácter preferente (menos de 15 días) las siguientes situaciones:

- Nódulo mamario palpable de nueva aparición.
- Secreción mamaria patológica (unilateral, espontánea y unipórica), no estudiada previamente.
- Retracción de piel y/o pezón, ulceración pezón de nueva aparición.
- Búsqueda de tumor primario (pacientes con síndrome paraneoplásico o metástasis de origen desconocido).

1.3. REALIZACIÓN PERIÓDICA DE PRUEBAS DE IMAGEN DE MAMA

La realización periódica de pruebas de imagen de mama, habitualmente, anual, se recomienda en las siguientes situaciones:

1.3.1. Pacientes diagnosticadas de cáncer de mama.

1.3.2. Pacientes con lesiones mamarias probablemente benignas o categoría 3 del sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System).

Dentro de esta categoría se incluyen lesiones palpables y no palpables diagnosticadas en métodos de imagen, con un riesgo para malignidad inferior al 2% (nódulos circunscritos y densidades asimétricas focales).

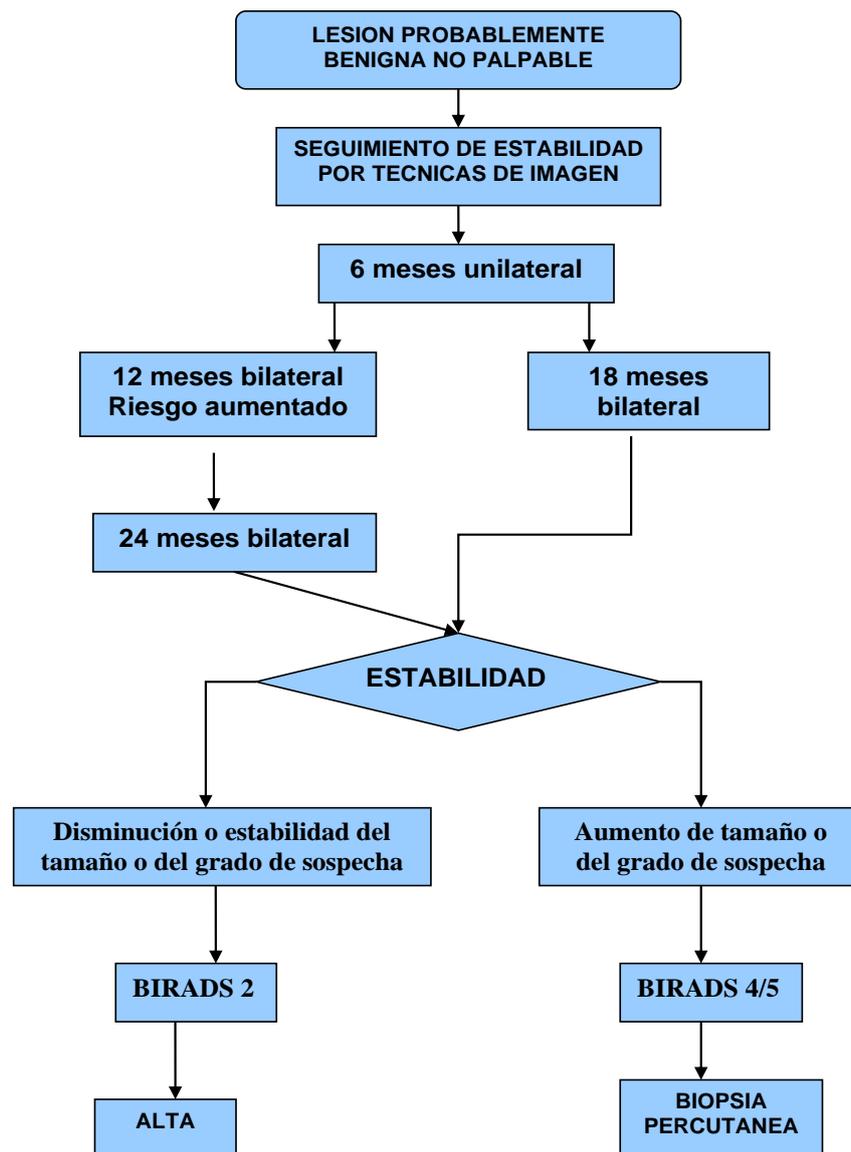
La principal opción de manejo para estas lesiones es el seguimiento periódico por prueba de imagen. En nuestro centro este seguimiento se gestionará internamente desde el Servicio de Radiodiagnóstico a los 6 y 18 meses del diagnóstico. En mujeres con indicación de mamografía anual (riesgo elevado), el seguimiento se

hará a los 6 y 12 meses. En estos casos el radiólogo indicará en el informe inicial y en los intermedios, la fecha y prueba a realizar en el siguiente control.

La estabilidad o disminución de la lesión durante el seguimiento permitirá asignar a la lesión una categoría BIRADS 2 (lesión benigna), y dar el alta a la paciente. El aumento de tamaño de la lesión durante el seguimiento, o la aparición de características radiológicas de mayor agresividad conllevará la realización de biopsia percutánea para caracterización histológica.

Al iniciar el seguimiento se le comunicará verbalmente a la paciente informándola de las características de las lesiones probablemente benignas, así como de su seguimiento interno desde la Unidad de Mama con los controles correspondientes. (Figura 3) La necesidad de control se reflejará en el informe radiológico.

Figura 3. Lesión probablemente benigna, no palpable.



1.3.3. Mujeres con riesgo familiar incrementado de cáncer de mama.

Se considerarán mujeres con **alto riesgo hereditario** aquellas pacientes con los siguientes antecedentes familiares (AF):

- 3 familiares de 1º/2º de cáncer de mama/ovario de la misma rama familiar.
- 2 casos de familiares de 1º/2º de cáncer de mama y/o ovario con algunas peculiaridades:
 - 2 CO

- 1 CM + 1 CO
 - 1 CM en varón + 1 CM/CO
 - 2 CM (ambos < 50 años)
 - 1 CM bilateral + 1 CM (uno de ellos < 50 años)
- Algunos casos con un solo familiar afecto:
- CM < 30 años.
 - CM y CO en la misma paciente.
 - CM bilateral < 40 años.
 - CM triple negativo < 50 años.
 - CO epitelial invasivo de alto grado
- Portadoras de mutación de BRCA1 o BRCA2

A estas pacientes se les realizará mamografías anuales desde los 30 a los 70 años. Se realizará RM anual desde los 25 a los 70 años en los casos de test genético positivo, o en aquellos casos con riesgo superior al 20%.

Se considera pacientes con **riesgo moderado** a las pacientes con los siguientes antecedentes familiares:

- 1 familiar de 1º con cáncer de mama con edad 36-50 años.
- 2 familiares de 1º/2º con edad mayor o igual a 50 años.
- 1 cáncer de mama bilateral con edad mayor a 40 años.

A estas pacientes se les realizará mamografías anuales desde los 35 años hasta los 50 años y posterior derivación a PDPCM.

1.3.4. Mujeres con alto riesgo (alto riesgo esporádico personal) de cáncer de mama:

Mujeres con resultado en biopsia quirúrgica de lesiones histopatológicas de alto riesgo (Neoplasia lobulillar, hiperplasia ductal atípica, papilomatosis). Mamografía

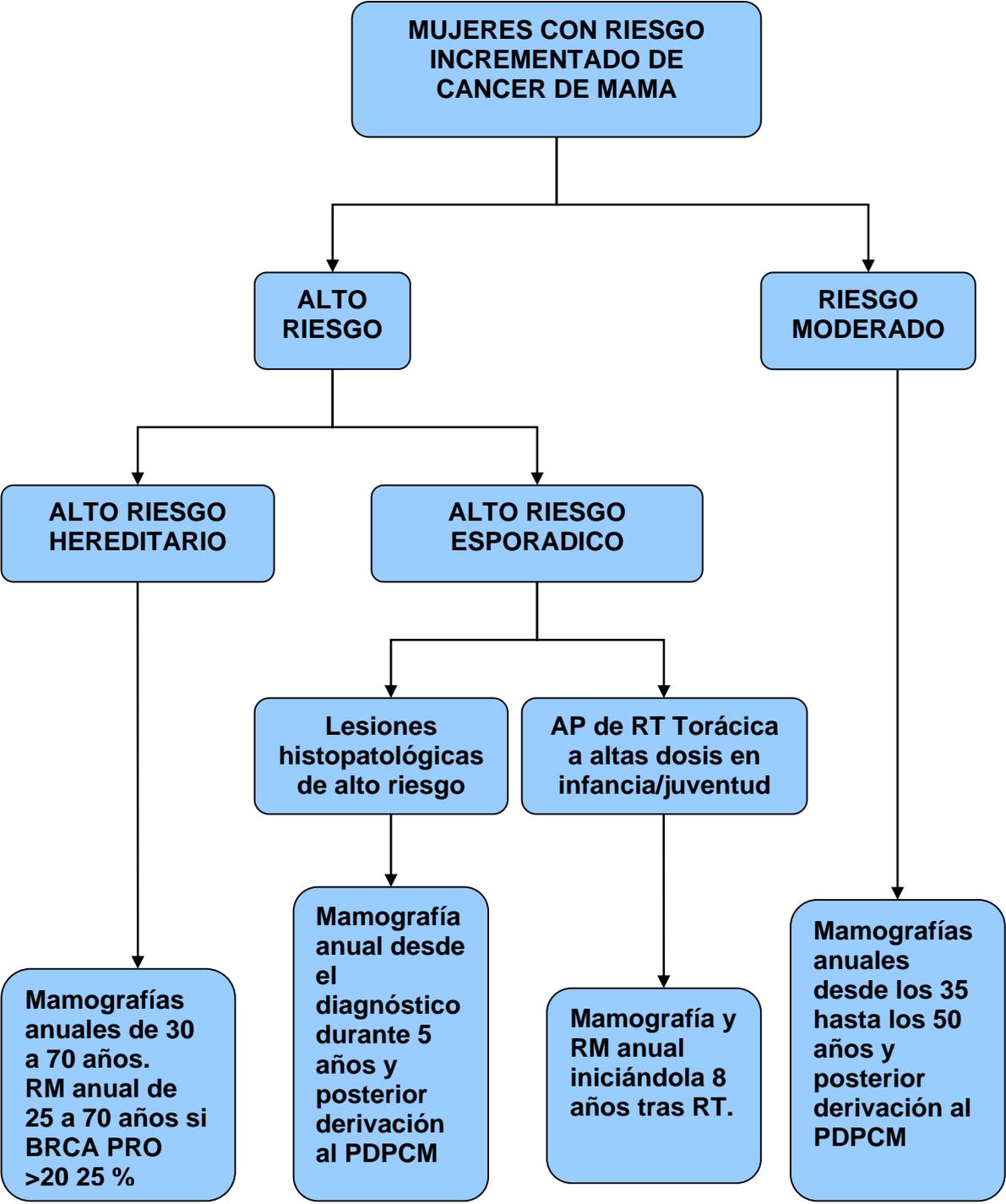
anual a partir de la biopsia. Se considerará derivar al PDPCM para control bienal después de 5 años de seguimiento.

Mujeres con antecedentes personales de radioterapia torácica a altas dosis en Infancia/ Juventud: Enfermedad de Hodgkin con radioterapia antes de los 30 años, cáncer infantil y/o radioterapia a altas dosis. A estas pacientes se les realizará mamografías anuales iniciándolas 8 años tras la radioterapia y se valorará la realización de RM anual (>20% de riesgo).

Las mujeres consideradas de alto riesgo de cáncer de mama hereditario y/o esporádico serán seguidas en la consulta de mama de alto riesgo. Las mujeres con riesgo moderado deben controlarse por Atención Primaria hasta los 50 años, momento en el que deben realizarse las mamografías en la Unidad de Detección Precoz. (Figura 4).

Las mujeres asintomáticas, sin factores de riesgo ni antecedentes, y con edad comprendida entre 50 y 69 años, se realizarán la mamografía en la Unidad de Detección Precoz correspondiente, acudiendo al hospital para completar el diagnóstico si los radiólogos lectores de dichas unidades lo consideran oportuno (Categorías 3, 4 y 5 de BIRADS).

Figura 4. Realización de pruebas de imagen de mama en mujeres con riesgo incrementado de cáncer de mama.



1.4. ATENCIÓN DE PACIENTES DERIVADAS DEL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA (PDPCM).

Las mujeres valoradas en el PDPCM, y con conducta de derivación hospitalaria, serán atendidas en el Hospital, siendo la puerta de entrada para estas pacientes el Servicio de Radiodiagnóstico.

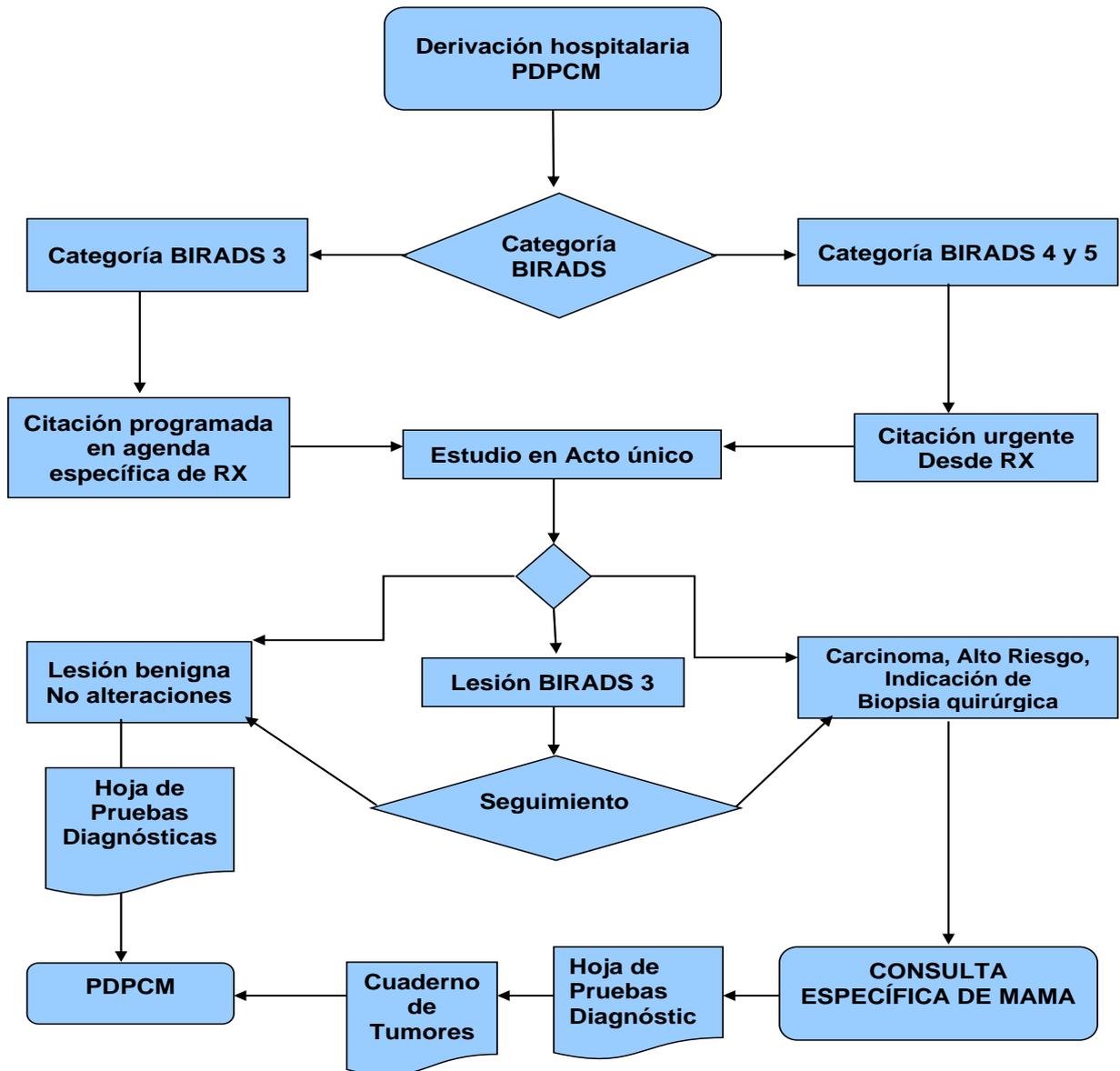
La prioridad para la atención de estas mujeres dependerá de la categoría BIRADS asignada en su lectura y se citarán por vía telefónica o por carta desde el Servicio de Radiodiagnóstico.

Las pacientes derivadas serán estudiadas en acto único, al igual que el resto de las pacientes atendidas en la unidad diagnóstica. Una vez estudiadas serán derivadas a consulta específica de mama aquellos casos con diagnóstico de carcinoma o lesión de alto riesgo en biopsia percutánea, las indicaciones de biopsia quirúrgica y de forma excepcional otras situaciones especiales. El radiólogo que realice las pruebas, además de realizar el informe correspondiente en PDI, rellenará en el programa la hoja de pruebas complementarias y el cuaderno de tumores en los casos diagnosticados de carcinoma.

En pacientes en las cuales después de completar el proceso diagnóstico se diagnostique una lesión mamaria probablemente benigna, se gestionarán desde el Servicio de Radiodiagnóstico las citas necesarias para completar dicho seguimiento, siguiendo el esquema de lesiones probablemente benignas no palpables. En primeras vueltas del programa de detección precoz, el seguimiento podrá completarse en el circuito del cribado, tras alta con recomendación de seguimiento.

En las pacientes en las cuales no se detecten alteraciones o se detecten lesiones benignas, serán devueltas al PDPCM tras rellenar la hoja de pruebas complementarias. (Figura 5).

Figura 5. Pacientes derivadas del Programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama (PDPCM).



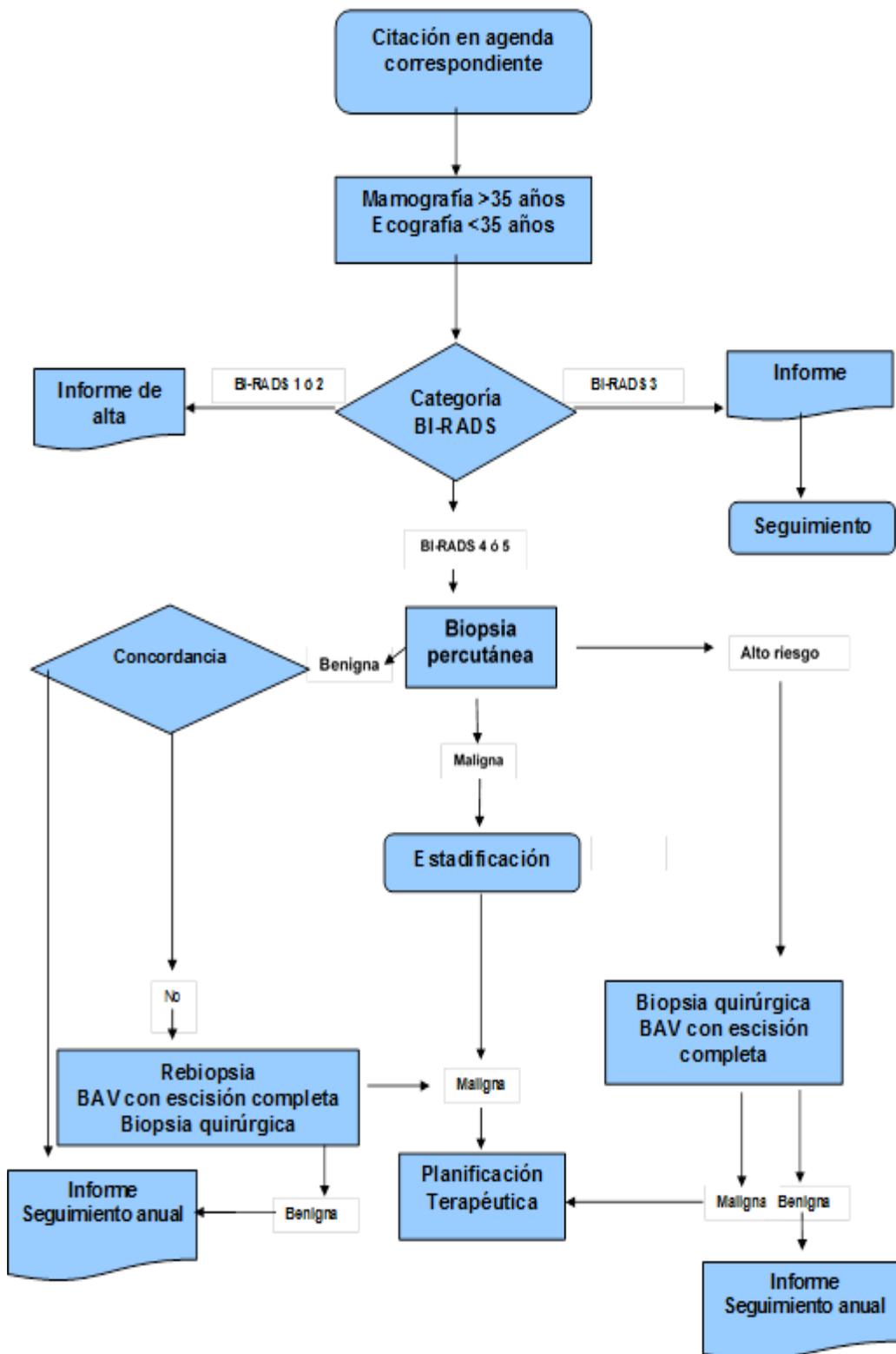
1.5. DIRECCION DEL PROCESO DIAGNÓSTICO

En el Servicio de Radiodiagnóstico se trabajará en “Acto único”. El radiólogo responsable de cada caso realizará de forma secuencial e integrada, todas las pruebas que considere necesarias para llegar al diagnóstico de la paciente: mamografía, ecografía mamaria, proyecciones mamográficas complementarias, galactografía, comparación con estudios previos, biopsia percutánea en aquellos

casos sospechosos de malignidad (categorías 4 y 5 de BIRADS), elaborando un informe conjunto de todas las pruebas realizadas.

En la dirección del proceso diagnóstico se utilizarán los algoritmos propuestos en el protocolo de Recomendaciones en el manejo diagnóstico de lesiones mamarias, elaborado por el Servicio Andaluz de Salud (Figura 6).

Figura 6. Dirección del proceso diagnóstico.



1.6. INFORME RADIOLÓGICO

El informe radiológico de pruebas de imagen de mama debe contener los siguientes aspectos:

- Pruebas realizadas.
- Descripción del modelo mamográfico y de los hallazgos radiológicos siguiendo las recomendaciones del sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting And Data System, de Colegio Americano de Radiología).
- Grado de sospecha o categoría BIRADS.
- Recomendación sobre el manejo de la paciente basada en el grado de sospecha o categoría BIRADS.
 - Categoría BI-RADS 1. Estudio normal. Controles habituales según el riesgo.
 - Categoría BI-RADS 2. Hallazgo benigno. Controles habituales según el riesgo.
 - Categoría BI-RADS 3. Hallazgo probablemente benigno. (ver apartado 1.3.1)
 - Categoría BI-RADS 4. Hallazgo sospechoso. Biopsia percutánea.
 - Categoría BI-RADS 5. Hallazgo altamente sospechoso. Biopsia percutánea.
 - Categoría BI-RADS 6. Malignidad confirmada tras biopsia.

En aquellas pacientes en las cuales se haya realizado biopsia percutánea, el informe debe incluir el resultado anatomopatológico, y la recomendación sobre el manejo de la paciente basada en la correlación radio-patológica (Algoritmo de punción con aguja gruesa del manual de Recomendaciones en el manejo diagnóstico de las lesiones mamarias).

El informe incluye:

- Datos de filiación.
- Fecha de petición- fecha de realización de la prueba.

- Información clínica aportada en el volante.
- Relación de pruebas realizadas.
- Motivo de consulta (campo justificación clínica de la petición electrónica).
- Descripción de los hallazgos (texto libre).
- Categoría BI-RADS (previa a la biopsia, cuando ésta se realiza).
- Resultado de la biopsia (benigno, maligno).
- Transcripción del informe anatomopatológico.
- Recomendación de manejo en función de los hallazgos y del resultado histológico.

1.7. SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE:

En las pacientes que inicien tratamiento sistémico neoadyuvante, se procederá a:

- Marcaje de lesión/es previo al inicio de la neoadyuvancia, con uno o varios marcadores situados en el centro o la periferia del tumor, respectivamente.
- Marcaje de los ganglios metastásicos confirmados con biopsia, mediante marcador eco-visible o semilla radioactiva. Cuando se identifiquen hasta tres ganglios patológicos se marcarán todos. Cuando se identifiquen más no será necesario marcarlos, puesto que la indicación tras el tratamiento es la linfadenectomía completa.
- Estudio mediante Mx, ecografía y RM: antes de comenzar tratamiento neoadyuvante, y al finalizarlo. En situaciones especiales se valorarán controles intermedios.

- Se informará al servicio de radiología de las pacientes que se incluyan en ensayos clínicos y que precisen de pruebas de imagen (Mx, eco y/o RM, BAG) en tiempos distintos a los establecidos.

1.8. INDICACIONES DE RESONANCIA MAGNÉTICA MAMARIA

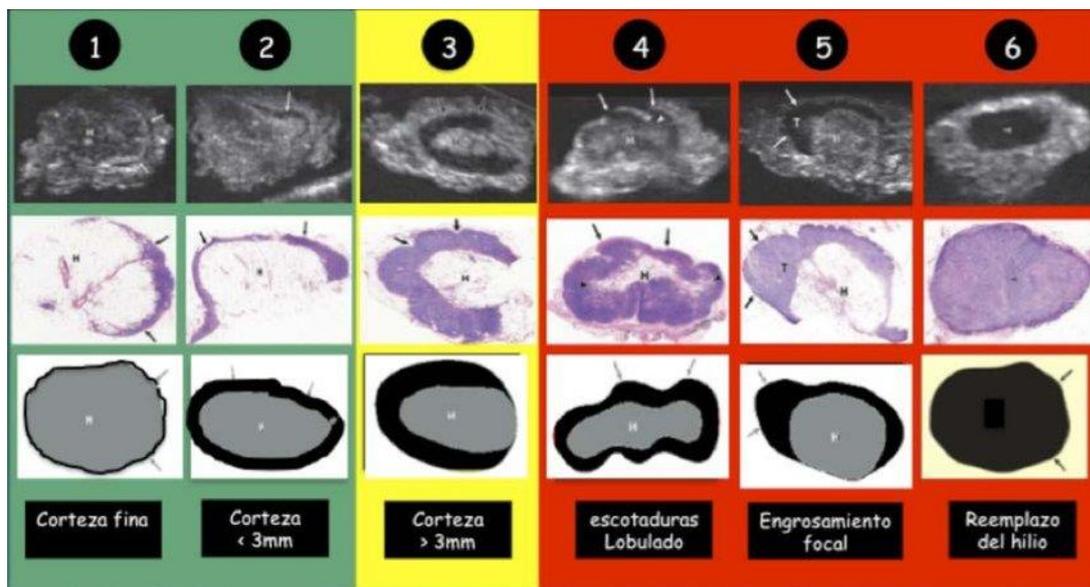
La Resonancia de mama se realizará como complemento a los métodos de imagen tradicionales en determinadas situaciones en las que pueda añadir información con impacto en el manejo de la paciente:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, para mejorar estadificación, previamente a la planificación terapéutica.
- Estudio de pacientes con carcinoma de mama oculto, en las cuales la mamografía y/o ecografía mamaria no hayan demostrado el tumor primario.
- Control de la efectividad de quimioterapia neoadyuvante.
- Estudio de pacientes con prótesis mamarias, en las cuales la mamografía y/o ecografía mamaria muestren signos no concluyentes de rotura.
- Estudio de pacientes con cirugía conservadora en las cuales la mamografía y/o ecografía mamaria planten dudas entre fibrosis postquirúrgica o recidiva tumoral y la biopsia no sea definitiva.
- Pacientes con resultado en biopsia percutánea de lesión de alto riesgo, previamente a la biopsia quirúrgica.
- Seguimiento de pacientes de alto riesgo.

1.9. ESTADIFICACION LOCO-REGIONAL EN EL CANCER DE MAMA

En nuestro centro, una vez confirmado histológicamente un cáncer de mama, se realizará ecografía regional ganglionar (axilar, espacios supra e infraclaviculares y cadena mamaria interna) y RM bilateral.

Mediante la ecografía ganglionar se valora la presencia de ganglios normales o patológicos siguiendo la clasificación BEDI:



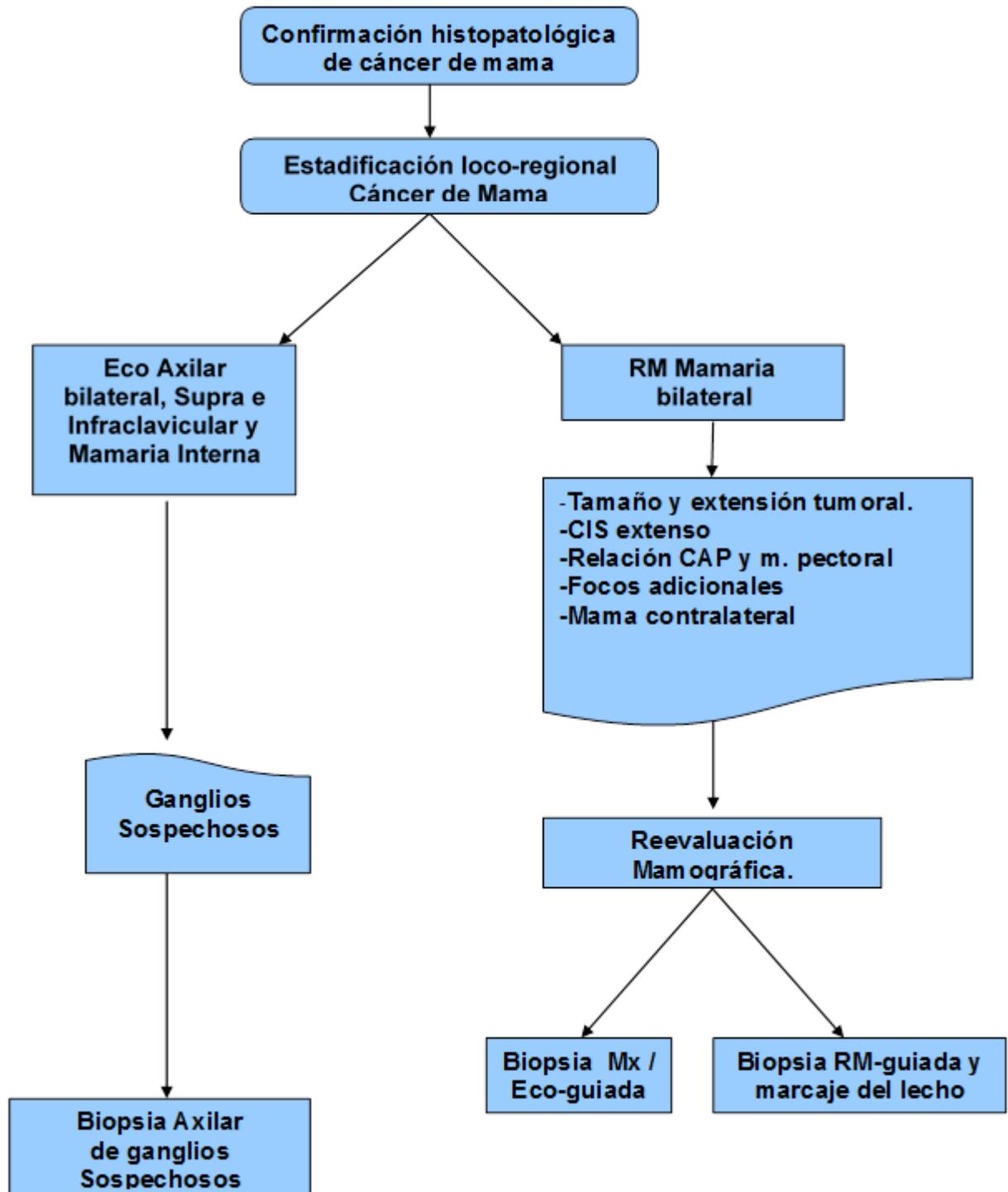
Se contarán los ganglios patológicos (hasta 3, o más de 3) y su localización, según los niveles de Berg (I, II, III)

Se realizará biopsia percutánea con aguja gruesa de los ganglios sospechosos (hasta 3).

La RM mamaria bilateral, se realizará mediante estudio dinámico tras la administración de contraste, valorando el tamaño y extensión tumoral, el componente in situ extenso, la relación con el complejo areola-pezones, la afectación del músculo pectoral, así como la presencia de lesiones adicionales en la mama afecta o en la contralateral.

Ante la presencia de lesiones adicionales, se realizará una reevaluación mamográfica y/o ecográfica, biopsiando si es posible la lesión por estos métodos. De lo contrario, se realizará biopsia por RM con posterior marcaje del lecho (Figura 7).

Figura 7. Estadificación loco-regional en el cáncer de mama.



1.10. SITUACIONES ESPECIALES

1.10.1. **Carcinoma localmente avanzado.**

En estos casos, además de la estadificación loco-regional, se realizarán pruebas para descartar metástasis a distancia antes de iniciar el tratamiento: TAC toracoabdominal, Gammagrafía ósea, PET.

1.10.2. **Paciente Reconstruida (con prótesis o con tejidos propios).**

En estas pacientes es importante la revisión periódica mediante ecografía mamaria para valoración del estado de las prótesis.

1.10.3. **Pacientes mastectomizadas.**

En estas pacientes, con independencia de la mamografía de la mama restante se realizará valoración ecográfica axilar y del lecho de mastectomía cuando haya sospecha clínica de afectación.

1.10.4. Manejo de las lesiones que tras biopsia percutánea tienen categoría B3 histológica.

TIPO DE LESION	DIAGNOSTICO REALIZADO POR BAG	DIAGNOSTICO REALIZADO POR BAV
Lesiones papilares sin atipia	Necesario hacer BAV o biopsia quirúrgica	Seguimiento* si en BAV hay extirpación completa y no se encuentra atipia.
Cicatriz radial	Necesario hacer BAV o biopsia quirúrgica	Seguimiento* si en BAV no hay atipia y se han tomado más de 20 muestras. No se precisa extirpación completa.
Tumor Phyllodes	Necesaria biopsia quirúrgica con margen amplio	Seguimiento* si en BAV hay extirpación completa
Lesiones mucinosas tipo mucocoele	Necesaria biopsia quirúrgica	Seguimiento* si en BAV hay extirpación completa
Hiperplasia ductal atípica	Necesaria biopsia quirúrgica. BAV en lesiones menores de 10 mm	Biopsia quirúrgica. Seguimiento* si en BAV hay extirpación completa
Atipia epitelio plano	Necesario realizar BAV o biopsia quirúrgica	Seguimiento* si en BAV hay extirpación completa
Neoplasia lobulillar	Necesario realizar BAV o biopsia quirúrgica	Necesaria biopsia quirúrgica. Seguimiento* si en BAV hay extirpación completa

* El seguimiento de las lesiones B3 con atipia es con mamografía durante 5 años.

* Con periodicidad habitual en el programa de cribado la cicatriz radial, lesiones tipo mucocoele y lesiones fibroepiteliales.

1.11. MARCAJE DE LESIONES NO PALPABLES

1.11.1. Previo a cirugía conservadora: se realiza, con el fin de localizar lesiones no palpables confirmadas mediante biopsia.

Se pueden usar varios métodos:

- Arpón bien guiado por mamografía, esterotaxia o ecografía. Es una guía metálica que se coloca atravesando la lesión a extirpar.
- Roll o Snoll (ver protocolo de medicina nuclear).

1.11.2.Previo a tratamiento neoadyuvante:

- Marcaje de mama: con marcadores de hidrogel guiados por ecografía o marcadores colocados tras una biopsia percutánea con sistema de vacío guiada por esterotaxia, resonancia magnética o ecografía.
- Marcaje de axila: se coloca una semilla de radioyodo en los ganglios patológicos confirmados por biopsia percutánea hasta un número máximo de 3.

1.12. BIBLIOGRAFÍA

1. Aznar R., Botella M., Caballero M., Cortés J.A., Gabaldón I., Gallo F.J., et al. Catálogo de pruebas diagnósticas. Sistema Sanitario Público de Andalucía. Atención Primaria [Internet]. Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2018. Disponible en: <http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/listado.asp?mater=4>
2. Documento de consenso. Manejo de las lesiones histológicas de alto riesgo en los Programas de Cribado de Cáncer de Mama. Red de Programas de Cribado de Cáncer; 2017. Disponible en: www.cribadocancer.com
3. Karen A., Nishi T., Oudsema R., Steinberger S., Margolies L. BI-RADS 3: Current and future use of probably benign. *Curr Radiol Rep.* 2018; 6:5.
4. Marquina D., Cruz S., Barrado A.I., Suñén A., García C. Valor del protocolo abreviado de resonancia magnética mamaria en el cribado de pacientes de alto riesgo. *Radiología.* 2019; DOI: 10.1016/j.rx.2019.08.001
5. Chiarelli AM., Blackmore KM., Muradali D., Done SJ., Majpruz V., Weerasinghe A., et al. Performance measures of magnetic resonance imaging plus mammography in the High Risk Ontario Breast Screening Program. *J Natl Cancer Inst.* 2019; doi: 10.1093/jnci/djz079.
6. Mann R., Balleyguier C., Baltzer P., Bick U., Colin C., Cornford E., et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol.* DOI 10.1007/s00330-015-3807-z.

7. Gu Y., Pan S., Ren J., Yang Z., Jiang G. Role of magnetic resonance imaging in detection of pathologic complete remission in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clinical Breast Cancer*. 2017. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
8. Bouzón A., Acea B., Soler R., Iglesias A., Santiago P., Mosquera J., et al. Diagnostic accuracy of MRI to evaluate tumour response and residual tumour size after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Radiology and Oncology*. 2016; 50(1): 73-79.
9. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, *American College of Radiology*; 2013.
10. Sardanelli F., Aase H., Álvarez M., Azavedo E., Baarslag H., Balleyguier C., et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*. 2017; 27: 2737-2743.
11. Acebal M., Alba E., Álvarez M., Bayo E., Del Río S., Dotor M., et al. Cáncer de mama: proceso asistencial integrado. 3ª edición. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud, 2011. ISBN: 84-8486-033-7.
12. Bedi D., Krishnamurthy R., Krishnamurthy S., Edeiken B., Le-Petross H., Fornage B., et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR*. 2008; 191: 646-652.
13. Tran W., Childs C., Probst H., Farhat G., Czarnota G. Imaging biomarkers for precision medicine in locally advanced breast cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2018; 49: 342-351.
14. Viostko J., Hainline A., Arlinghaus LR., Abramson RG., Barnes SL., Blume JD., et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant therapy: a meta-analysis. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2018; 5(1): 011011. Doi: 10.1117/1.

15. Renzulli M., Zanotti S., Clemente A., Mineo G., Tovoli F., Reginelli A., et al. Hereditary breast cancer: screening and risk reducing surgery. *Gland Surg.* 2019; 8(3): S142-S149.
16. Khatcheressian JL., Hurley P., Bantug E., Esserman LJ., Grunfeld E., Halberg F., et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31(7): 961-965.
17. Tan VK., Cornfor EJ., McCulley SJ., Macmillan RD. Qualitative mammographic findings and outcomes of surveillance mammography after partial breast reconstruction with an autologous flap. *J Surg Oncol.* 2015; 111(4): 377-381.
18. Park V., Kim M., Kim E., Moon H. Second-look us: how to find breast lesions with a suspicious MR imaging appearance. *Radiographics.* 2013; 33: 1361-1375.
19. Giuliano A., Hunt K., Ballman K., Beitsch P., Whitworth P., Blumencranz P., 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): 569-575.
20. Piñero-Madrona A., Escudero-Barea M., Fernández-Robayna F., Alberro-Adúriz J., García-Fernández A., Vicente-García F., et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama: resultados del estudio GEICAM 2005-07. *Cir Esp.* 2015; 93(1): 23-29.ç
21. Gobardhan P.D., De Wall L., Van der Laan L., Tije A.J., Van der Meer D., Tetteroo E., et al. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breast-conserving therapy following neoadjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology.* 2013; 24: 668-673.
22. Houssami N., Diepstratetn S., Cody H., Turner R., Sever A. Clinical utility of ultrasound-needle biopsy for preoperative staging of the axilla in invasive breast cancer. *Anticancer Research.* 2014; 34: 1087-1098.
23. Pieri A., Milligan R., Critchley A., O'Donoghue JM., Sibal N., Peace R., et al. The introduction of radioactive seed localisation improves the oncological outcomes of image guided breast conservation surgery. *Breast.* 2017; 36: 49-53.
24. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg.* 2010; 97(8): 1226-31.

25. Van Nijnatten TJA., Simons JM., Smidt ML., Van der Pol CC., Van Diest PJ., Jager A., et al. A novel less-invasive approach for axillary staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with axillary node-positive breast cancer by combining radioactive iodine seed localization in the axilla with the sentinel node procedure (RISAS): a Dutch prospective multicentre validation study. *Clin Breast Cancer*. 2017; 17(5): 399-410.
26. Bonomo L. MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol*. 2006 Nov;61(11).
27. DeMartini W, Lehman C. Top Magn Reson Imaging.2008 Jun;19(3):143-50. A review of current evidence-based clinical applications for breast magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 2008 Jun;19(3):143-50.
28. Diller L, et al. Breast cancer screening in women previously treated for Hodgkin's disease: a prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 15; 20(8): 2085-91.
29. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. *European Commission* . 4^o Ed.
30. Lee L, Pintilie M, Hodgson DC, Goss PE, Crump M. Screening mammography for young women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol*. 2008. Jan; 19(1) 62-67.
31. Lee L, et al. Screening mammography for young women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin's Lymphoma: *Ann Oncol*. 2008. Jan; 19(1) 62-7.
32. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. *Eur Radiol*. 2004 Aug;14(8):1371-9. Epub 2004 Feb: Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*. 2004 Aug;14(8):1371-9. Epub 2004 Feb
33. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Waller S, Griffiths A, Parker S, Houssami N.A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007 Sep;43(13):1905-17. Epub 2007 Aug 2.
34. Nicoletto MO, Nitti D, Pescarini L, Corbetti F, Mencarelli R, Cappetta A, Galligioni A, Pogliani C, Marchet A, Bozza F, Ghiotto C, Griggio L, Zavagno G, Donach ME, Di Maggio C. Correlation between magnetic resonance imaging

- and histopathological tumor response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Tumori*. 2008 Jul-Aug;94(4):481-8.
35. Podo F, Sardanelli F, Canese R, D'Agnolo G, Natali PG, et al. Istituto Superiore di Sanità, Laboratorio di Biologia Cellulare, Roma, Italy. fpodo@iss.it The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res*. 2002 Sep;21(3 Suppl):115-24.
 36. Recomendaciones en el manejo diagnóstico de lesiones mamarias. Servicio Andaluz de Salud, Dirección General de Asistencia Sanitaria, Subdirección de programas y Desarrollo, Servicio de Planificación Operativa... SE-2903/2003.
 37. Reston VA. *American College of Radiology (ACR)*. Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS tm).: *American College of Radiology*; 2003.
 38. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Canavese G, Cataliotti L, Corcione S, Cossu E, et al. Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus Document "Attualità in Senologia", Florence 2007. *Radiol Med*. 2008 Oct 16.
 39. Saslow D, Boetes C, Burke H, et al. American Cancer Society guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57; 75-89.
 40. Swayampakula AK, Dillis C, Abraham J. Role of MRI in screening, diagnosis and management of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008 May;8(5):811-7.
 41. Trecate G, Vergnaghi D, Manoukian S, Bergonzi S, Scaperrotta G, Marchesini M, Ferranti C, Peissel B, Spatti G, Bohm S, Conti A, Costa C, Sporeni M, Podo F, Musumeci R. MRI in the early detection of breast cancer in women with high genetic risk. *Tumori*. 2006 Nov-Dec;92(6):517-23.
 42. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, Cutrara MR, DeBoer G, Yaffe MJ, Messner SJ, Meschino WS, Piron CA, Narod SA. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. 2004 Sep 15;292(11):1317-25.
 43. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008 May 6;148(9):671-9.

2. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

INTRODUCCIÓN

Los procedimientos diagnósticos anatomopatológicos utilizados en la evaluación de la patología mamaria son varios:

- Citología: secreción por pezón, punción aspiración con aguja fina (PAAF) de lesiones quísticas y sólidas.
- BAG: biopsia con aguja gruesa.
- BAV: biopsia con aguja asistida por vacío.
- Biopsia intraoperatoria.
- Biopsias escisionales/piezas de extirpación.

En nuestro hospital las BAG y BAV han desplazado a la citología como procedimiento diagnóstico y la biopsia intraoperatoria se limita a circunstancias excepcionales como lesiones de alta sospecha radiológica de malignidad en las cuales no se haya alcanzado un diagnóstico anatomopatológico con los procedimientos anteriores, y sobre todo a la BSGC.

La complejidad de los informes anatomopatológicos ha aumentado sustancialmente en los últimos años ante la necesidad cada vez mayor de una información individualizada detallada de cada espécimen independientemente de su método de obtención. De forma general, sin embargo, con especímenes de pequeño tamaño (biopsias con aguja gruesa o biopsias con sistemas de vacío, biopsias incisionales) el objetivo principal es establecer una categoría diagnóstica patológica para tomar decisiones, aunque en la mayoría de los casos permite llegar a un diagnóstico definitivo y sobre las mismas obtener además otros datos morfológicos o inmunohistoquímicos que influyan en la elección de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles y aportan información pronóstica.

2.1. BIOPSIA CON AGUJA GRUESA/BIOPSIA INCISIONAL.

2.1.1. Definición.

La biopsia con aguja gruesa percutánea (BAG) es un procedimiento diagnóstico que consiste en la obtención transcutánea de tejido mamario con agujas de grosor variable en forma de cilindros, que son procesados con técnica histológica convencional. La obtención de varios cilindros de tejido evita la cirugía abierta para el diagnóstico de patología benigna y permite el diagnóstico de malignidad en un elevado porcentaje de casos, lo que hace posible una adecuada programación del tratamiento. Proporciona, además material suficiente para la realización de técnicas IHQ para determinar factores pronósticos y predictivos tumorales.

La biopsia con aguja asistida por vacío (BAV), permite la obtención de mayor cantidad de tejido y está indicada especialmente en la valoración de microcalcificaciones.

2.1.2. Metodología de inclusión y corte e importancia de la correlación clínico-radio- patológica.

Los cilindros obtenidos son examinados macroscópicamente, incluidos en su totalidad y fijados de forma rutinaria al menos durante 6 horas. En caso de microcalcificaciones sería recomendable contar con radiografía de los cilindros.

Incluimos como máximo 2-3 cilindros por casete y los seriamos.

Realizamos, en caso de carcinoma, receptores de estrógenos y progesterona, Ki67 y citoqueratina 19, y estudio de sobreexpresión/amplificación de c-Erb-2/neu, imprescindibles en caso de tratamiento neoadyuvante.

En ciertos casos dudosos puede ser de ayuda la aplicación de marcadores inmunohistoquímicos con fines diagnósticos (citoqueratinas, marcadores mioepiteliales, E-cadherina...)

En el momento del estudio histológico debe contarse con la información clínica, especialmente en lo referente a la presentación mamográfica (categoría BIRADS y aspecto radiológico) y ecográfica, número de cilindros remitidos (que ha de ser como

mínimo de 5 para lesiones tipo masa y de 10 cuando se trate de microcalcificaciones), localización de la lesión, técnica de localización de la lesión y sospecha clínica diagnóstica.

2.1.3. Categorías histológicas diagnósticas en BAG y BAV (Guía Europea de garantía de calidad en cribado mamográfico)

B1: Normal o no interpretable. (Puede indicar una muestra insuficiente, no representativa o no valorable por incidentes técnicos).

B2: Lesiones benignas. (Fibroadenoma, cambio fibroquístico, proliferaciones intraductales sin atípia, ectasia ductal, adenosis esclerosante, absceso, necrosis grasa).

B3: Lesiones benignas, pero de potencial biológico incierto. (Proliferaciones intraductales atípicas, neoplasia lobulillar, lesiones fibroepiteliales con hiper celularidad estromal, lesiones papilares, cicatriz radial/lesión esclerosante compleja, lesiones tipo mucocela).

B4: Sospechoso de malignidad. (Material con probable carcinoma, pero con problemas técnicos derivados de artefacto por compresión, de fijación o inclusión defectuosa, células neoplásicas sobre material hemático y proliferación intraductal sospechosa pero escasamente representada en la biopsia).

B5: Maligna. (Neoplasia lobulillar variante pleomórfica o con necrosis, CDIS, carcinoma infiltrante, sarcomas y otras neoplasias malignas).

2.2. BIOPSIAS ESCISIONALES/PIEZAS QUIRURGICAS

Además de confirmar el diagnóstico de un carcinoma in situ o invasivo, el informe anatomopatológico tiene que contener información relevante para la estadificación tumoral, factores pronósticos y predictivos. Para facilitar esta tarea disponemos de un protocolo. Los datos que debe incluir un informe anatomopatológico en el cáncer de mama son los siguientes:

2.2.1. Metodología de inclusión y corte/Descripción macroscópica:

Variable según se trate de una biopsia con arpón o una tumorectomía, cuadrantectomía, segmentectomía o mastectomía, pero en todos los casos es imprescindible una buena fijación. Las muestras han de remitirse en frascos de tamaño acorde con la pieza que contiene, con abundante líquido fijador (al menos el doble del tamaño de la pieza), muy importante para preservar el grado de detalle morfológico necesario para el diagnóstico y determinación de variables de significado pronóstico, particularmente grado e invasión vascular. Las muestras pequeñas pueden fijarse enteras pero las grandes deben cortarse en lonchas por el patólogo lo más pronto posible, tras su extirpación, para una adecuada penetración del fijador, para lo cual han de remitirse cuanto antes al Servicio de Anatomía Patológica. El tiempo que tardan en ponerse en contacto con el formol es el denominado tiempo de isquemia fría, de máxima importancia, junto con el tiempo de fijación, en la técnica de inmunohistoquímica. Para orientación de las piezas, los bordes han de estar marcados con suturas según código indicado en la petición. Es de especial importancia reconocer el borde anterior (subcutáneo) y posterior (profundo). En las mastectomías simples también se marcará la zona axilar y el borde superior.

Pintamos márgenes con tinta china u otros pigmentos (cada borde se puede pintar de un color diferente y en las mastectomías el margen más próximo al tumor).

La descripción macroscópica debe incluir:

- Identificación de la muestra, estado de la misma, tamaño y procedimiento quirúrgico (tipo de escisión).
- Tamaño y número de tumores identificables o en su caso aspecto del área marcada (biopsias con arpón).
- Aspectos macroscópicos relevantes del tumor (consistencia, aspecto mucoso, delimitación).
- Identificación de los márgenes, distancia del tumor al borde más próximo.

- Descripción del resto del tejido mamario, así como de la piel y el pezón (en mastectomía), comprobando en la superficie profunda si hay músculo o tumor.
- Número y aspecto de los ganglios si están presentes.
- Descripción del lugar de la biopsia previa, presencia de marcador, y si hubo biopsia intraoperatoria comentar el diagnóstico.

El muestreo debe ser lo suficientemente amplio como para cubrir las necesidades del estudio microscópico. Es especialmente importante hacer un muestreo del tumor que permita medir su diámetro máximo microscópico (“in toto” si es posible, en un único bloque o en varios según su tamaño) y un muestreo adecuado de los márgenes de resección.

2.2.2. Descripción microscópica/diagnóstico.

En el carcinoma infiltrante debe incluir:

- Lateralidad de la mama y procedimiento quirúrgico.
- Tipo histológico tumoral, de acuerdo con la clasificación de la OMS: ductal, lobulillar, tubular, cribiforme. coloide o mucinoso, medular, metaplásico, otros (adenoide-quístico, secretor o juvenil...).
- Tamaño del tumor/ tumores.
- Grado histológico (escala de SCARF-BLOOM- RICHARSON, con modificación de NOTTINGHAM). Valoramos 3 variables, que puntuamos de 1 a 3: porcentaje de formación de túbulos por el tumor, pleomorfismo nuclear (tamaño nuclear, características de la cromatina y nucleolo), y recuento mitótico. Se establecen 3 grados: grado 1 o bien diferenciado (puntuación: 3-5), grado 2 o moderadamente diferenciado (puntuación: 6-7) y grado 3 o pobremente diferenciado (puntuación: 8-9).
- Bordes de resección: especificar distancia al margen más próximo, considerando borde afectado cuando el tumor infiltrante contacta con la tinta.
- Infiltración de piel o pezón si la hubiera, con/sin ulceración de la misma.
- Invasión vascular angiolinfática peritumoral.

- Componente tumoral in situ: extensión, localización, y distancia al borde quirúrgico más próximo si es menor de 2 mm (no necesario en el carcinoma lobulillar in situ), así como grado nuclear y patrón histológico.
- Microcalcificaciones (presencia y localización o ausencia).
- Estado de los ganglios linfáticos: número total de ganglios y número de ganglios metastáticos y si la cápsula está traspasada o no por el tumor. Señalar si las metástasis son mayores o menores de 2 mm y número de cada, y también ganglios con células tumorales aisladas (aunque no se tendrán en cuenta en estadiaje).
- Otras lesiones si las hay.
- Resultados de inmunohistoquímica (IHQ): receptores hormonales (RE, RP, y a veces RA), índice de proliferación (Ki67) y citoqueratina 19, y Her-2-neu (por herceptest o FISH). (en caso de no haberse realizado en la biopsia con aguja o si en ésta fuesen negativos), definiendo de modo subrogado 4 tipos de tumores: Luminal A, Luminal B, HER-2 enriquecido y Triple negativo.
- Estadio tumoral anatómico (pTNM). (Se excluye “pM0” y “pMx”, y para pM1 necesitamos disponer de metástasis probada histológicamente de más de 0,2 mm).
- El estadiaje por grupos pronósticos, teniendo en cuenta grado tumoral, biomarcadores y firmas génicas (si se dispone de ellas) ha de ser realizado por el Oncólogo. En nuestro hospital realizamos PAM50 (Prosigna): este test mide la expresión de 50 genes específicamente seleccionados, sobre material incluido en parafina y fijado en formol. Identifica subtipos intrínsecos de tumor y ofrece información pronóstica individualizada, determinando un Riesgo de Recurrencia (ROR) a 10 años, lo cual permite identificar pacientes con enfermedad luminal que no necesitan poliquimioterapia adyuvante (dado su bajo riesgo de recidiva a 10 años sin ella) y también pacientes con enfermedad luminal que no necesitan terapia endocrina más allá de 5 años (dado su bajo riesgo de recidiva tardía).

- Se habla asimismo de especificar el porcentaje de linfocitos dentro del estroma intratumoral (TILS), que se asocian a mejor respuesta al tratamiento quimioterápico, especialmente en algunos subtipos moleculares tumorales (triples negativos y HER2 positivos), pero en la actualidad todavía no hay consenso respecto a su utilidad, por lo cual sólo se hará a petición del oncólogo.
- Se debe especificar si no es valorable algún dato importante para el diagnóstico o pronóstico.

En el carcinoma in situ debe incluir:

- Lateralidad de la mama y procedimiento quirúrgico.
- Tipo histológico: CDIS, Enfermedad de Paget sin componente in situ ni infiltrante subyacente, Carcinoma papilar encapsulado sin componente invasivo y carcinoma papilar sólido sin componente infiltrante.
- Patrón histológico.
- Grado nuclear y presencia o no de necrosis tipo comedocarcinoma.
- Extensión.
- Bordes : distancia al margen más próximo, si menor de 2 mm (libre: tumor en la tinta).
- Microcalcificaciones: presencia y localización o ausencia.
- Otras lesiones sobreañadidas.
- El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) se considera una entidad benigna y no se estadía como pTis en el Manual de Estadía del Cáncer de la AJCC, 8ª edición.

2.3. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

2.3.1. Estudio intraoperatorio.

El ganglio o ganglios centinelas pueden recibirse en el Servicio de Anatomía Patológica en fresco o en formol, y si están marcados hemos de intentar localizar el marcador, aislándolo si se trata de semillas radiactivas. El estudio intraoperatorio se realizará cuando proceda, bien por método convencional o molecular, según consenso a la fecha.

Para el método convencional, se miden y cortan longitudinalmente en lonchas de menos de 2 mm, observándolos cuidadosamente para ver pequeñas metástasis. Se realizan improntas citológicas de las diferentes lonchas y al menos un corte por congelación.

El protocolo de estudio molecular (one step nucleic acid amplification: OSNA) conlleva manipulación con extrema pulcritud (bata, gorro, material esterilizado, etc), para evitar contaminaciones. Comienza con la pesada del/los ganglios, y prosigue con la disrupción del tejido y análisis del número de copias de citoqueratina 19.

El procedimiento tiene sus valores de corte para células aisladas, micro y macrometástasis (5000 copias o más de ARNm-CK19: macrometástasis, de 250 a 5000: micrometástasis y menos de 250: células tumorales aisladas).

2.3.2. Estudio Diferido.

En el caso de biopsia intraoperatoria convencional, posteriormente se incluye todo el ganglio en parafina tras fijación en formol, y se realizan cortes seriados de los diferentes bloques y CK19.

Si hubiese metástasis, el informe patológico debe precisar si se trata de células aisladas malignas o grupos, así como su localización dentro del ganglio y tamaño (micrometástasis, macrometástasis). Se detallará la existencia de infiltración pericapsular.

2.4. ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO DE PIEZAS DE LINFADENECTOMÍA AXILAR

Intentamos aislar todos los ganglios remitidos, cortando el tejido adiposo en lonchas finas y palpando cuidadosamente. Se han de incluir todos los ganglios, seccionados en lonchas de menos de 2 mm. En caso de que un ganglio muestre metástasis macroscópica clara es suficiente incluir una loncha representativa del mismo.

Hemos de señalar el número de ganglios aislados, el número de ganglios metastásicos, el tamaño de la metástasis mayor, y si existe extensión extracapsular.

En cuanto al tamaño de las metástasis hemos de reseñar si son > de 2 mm (macrometástasis), < 0,2 mm (células tumorales aisladas o submicrometástasis) o tienen un tamaño entre ambos límites (de 0,2 a 2 mm), en cuyo caso se denominan micrometástasis. Esto es importante a efectos de estadificación tumoral, a excepción de las células tumorales aisladas, que no se tienen en cuenta a efectos de estadiaje.

2.5. ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO DE PIEZAS DE RESECCIÓN TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

La respuesta clínica y patológica completa a la quimioterapia sistémica primaria constituye un importante factor pronóstico y también los diferentes grados de respuesta patológica parcial. Lo más importante para valorar dicha respuesta es que la lesión inicial haya sido marcada, para poder reconocer tras el tratamiento su localización y hacer un muestreo exhaustivo de la zona. Por otro lado, el efecto de la neoadyuvancia sobre los RE, RP y HER-2 es controvertido, aunque atendiendo a los resultados de las series más recientes, hay evidencia de que se producen cambios en la expresión de los mismos. Estos cambios pueden provocar la necesidad de modificación terapéutica. Por ello repetiremos el estudio en la pieza quirúrgica postquimioterapia, al menos a petición del oncólogo.

Por otra parte, tenemos diferentes propuestas para la evaluación de la respuesta patológica (Sistema de clasificación de la universidad de Carolina del Norte, Sistema clásico del MD Anderson, Sistema del Instituto del cáncer de Milán, Sistema del NSABP y Sistema de Miller y Payne). De rutina usamos el Sistema de Miller y Payne.

La respuesta patológica, siguiendo la escala de Miller y Payne es estratificada teniendo en cuenta la proporción entre tumor viable y cambios postquimioterapia evaluando por separado el grado de respuesta a nivel local y ganglionar.

El **grado de respuesta patológica local** se establece de acuerdo con los siguientes parámetros:

- G1 (mínimos cambios celulares sin reducción significativa de la celularidad tumoral invasiva).
- G2 (disminución discreta de la celularidad tumoral invasiva, inferior al 30% de la masa tumoral).
- G3 (disminución significativa de la masa tumoral invasiva, entre el 30 y el 90% de la masa tumoral).
- G4 (marcada disminución de la masa tumoral mayor del 90%, con persistencia exclusiva de focos microscópicos).
- G5 (ausencia de células tumorales invasivas: respuesta patológica completa).

La **respuesta patológica regional** se evalúa como:

Tipo A (ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a la quimioterapia), **Tipo B** (ganglios linfáticos positivos sin cambios postquimioterapia), **Tipo C** (ganglios linfáticos positivos, pero con evidencia de respuesta parcial) y **Tipo D** (ganglios linfáticos con cambios postquimioterapia y sin afectación residual).

En cuanto al sistema del MD Anderson, necesario en Ensayos Clínicos, es reproducible y está validada con estudios a largo plazo. Combina los hallazgos del tamaño tumoral (hemos de medir el diámetro del lecho tumoral mayor en dos dimensiones) y el porcentaje de la celularidad tumoral residual, separando el porcentaje de carcinoma in situ, y en los ganglios, debemos conocer el número de ganglios metastásicos y el diámetro de la metástasis mayor incluyendo los cambios fibrosos secundarios a quimioterapia en dicha medida. Finalmente accedemos a la

página web del MD anderson, que calcula la carga tumoral residual (“*Residual Burden Cancer*”) y (“*Residual Cancer Burden Class*”), clasificando la respuesta en:

- RCB-0: respuesta completa (puntuación 0),
- RCB-I: enfermedad residual mínima (puntuación: >0-1.35),
- RCB-II: enfermedad residual moderada (puntuación: >1.35-3.2) y
- RCB-III: enfermedad residual extensa (puntuación: >3.2).

Estos datos tienen significado pronóstico.

En el estadiaje tumoral seguimos el sistema habitual de la AJCC/UICC.

Los “cambios atribuibles a la quimioterapia” incluyen la fibrosis e hialinización del estroma, la ectasia ductal, el infiltrado inflamatorio histiocitario especialmente cuando hay cambios xantomatosos, la necrosis y las alteraciones citológicas en células tumorales y no tumorales (agrandamiento y pleomorfismo nuclear sin pérdida de la relación núcleo- citoplasmática, vacuolización citoplasmática...). Estos cambios no se incluyen en el tamaño tumoral al realizar el TNM, en tumor ni en ganglios. (ypTNM).

2.6. BIBLIOGRAFÍA

1. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al, eds AJCC Cancer Staging Manual. 8^a ed. New York, NY: *Springer*, 2017.
2. College of American Pathologists. (2021, 3 febrero). *Cancer Protocol Templates*. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>.
3. Elston CW, Ellis IO. Pathological Prognostic factors in breast cancer:experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; 19 (5): 403-10.
4. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol* 2015; 28 (9): 1185-201.

5. R.Salgado R, Denkert C, Demaria S et al: The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILS) in breast cancer: recommendations by an international TILS Working Group 2014. *Ann Oncol.*2015; 26 (2): 259-71.
6. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin Oncol.* 2007; 25 (28): 4414-22.
7. Breast Cancer Screening. (s. f.). *MD Anderson Cancer Center.* https://www.mdanderson.org/prevention-screening/get-screened/breast-cancer-screening.html?_ga=2.70560400.1426629842.1614160436-855838667.1614160436
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology, Version 3.2017. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Accessed December 18, 2017.
9. Yildiz-Aktas IZ, Dabbs DJ, Bhargava R. The effect of cold ischemic time on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2012; 25 (8): 1098-1105. *Planificación Terapéutica En El Cáncer De Mama*

3. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

3.1. GENERALIDADES

El tratamiento óptimo del cáncer de mama precisa que desde el inicio se establezca una valoración global donde las diferentes modalidades de tratamiento sean tenidas en cuenta. De esta correcta planificación se determinan las siguientes ventajas para la paciente:

- Menor tasa de recurrencia local y a distancia
- Mayor supervivencia
- Menor tasa de secuelas permanentes
- Mejor resultado estético

Es por tanto indispensable que a la hora de valorar el tratamiento integral de esta patología se tenga un conocimiento básico sobre la indicaciones de cada una de las opciones terapéuticas, y que especialistas de las distintas áreas implicadas, en contacto continuo y a través de las COMISIONES CLINICAS DE TUMORES, determinen cual es el tratamiento óptimo para cada una de la pacientes atendidas.

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

4.1. OPCIONES QUIRÚRGICAS. ASPECTOS GENERALES

Las opciones quirúrgicas para tratamiento del cáncer de mama incluyen:

- Cirugía Conservadora (tumorectomías, cuadrantectomías) con remodelación posterior grasoglandular o mediante técnicas oncoplásticas.
- Mastectomía radical/simple, con/sin reconstrucción mamaria.

En cuanto a la cirugía axilar, dado que en nuestro Centro está validada la Técnica de Biopsia del Ganglio centinela (BSGC), se realizará ésta siempre que esté indicada, reservándose la Linfadenectomía axilar para aquellas situaciones en las cuales esté contraindicada la técnica de BSGC, o bien cuando realizada la misma haya al menos 3 ganglios centinelas metastásicos o existiera afectación extracapsular (Ver apartado Manejo axilar).

La selección del enfoque terapéutico adecuado va a depender de la localización de la lesión en la mama, del análisis de las pruebas de imagen realizadas, del tamaño de la mama y de la actitud de la paciente sobre la preservación o no de la misma.

Dado que se ha demostrado que el tratamiento conservador, en estadios precoces del cáncer de mama, se acompaña de una tasa de supervivencia similar a la

realización de la mastectomía (Nivel de evidencia I), será la 1ª Opción terapéutica, siempre que no existan contraindicaciones para su realización.

Se realizará la BSGC en todos los tumores infiltrantes, sin evidencia clínica, radiológica o patológica de afectación ganglionar axilar, y en todos los tumores in situ con necrosis comedo, alto grado y extensos (4cm) así como siempre que se vaya a realizar mastectomía (*Ver apartado de Indicaciones de BSGC*)

4.2. VALORACION PREQUIRURGICA

Previo a la cirugía es indispensable la realización de los siguientes pasos:

Exploración física de la paciente

- Valoración de la relación tamaño mama/tamaño tumor, para decidir si es candidata a cirugía conservadora o no.
- Valoración del estado general de la enferma por si existen contraindicaciones médicas o físicas para la cirugía (por el riesgo anestésico) o para la radioterapia posterior en caso de cirugía conservadora.
- Estudio preanestésico, que incluya analítica completa y EKG, con la consiguiente valoración por parte del servicio de anestesia del riesgo quirúrgico-anestésico.
- En caso de precisar Tratamiento Reconstructivo de mama o estético (mamoplastia reductora en caso de mamas grandes con mayor riesgo de complicaciones en el tto con radioterapia posterior), se hará una Hoja de Consulta para valoración individual de la paciente por el Servicio de Cirugía Plástica.

4.3. CIRUGIA CONSERVADORA DE MAMA

Los criterios para elegir la realización de Cirugía Conservadora en la mama se basan en la posibilidad de reseca el tumor con buenos márgenes, posibilidad de

administrar radioterapia posterior, y probabilidad de obtener un buen resultado cosmético.

Se consideran contraindicaciones para el tratamiento conservador:

- Multicentricidad (los tumores multifocales no son una contraindicación para la cirugía conservadora siempre que se extraigan todos los focos por la misma incisión sin que esto altere el resultado estético definitivo).
- Existencia de microcalcificaciones difusas.
- Imposibilidad de obtener márgenes negativos (libres de tumor) tras reexcisión de la lesión, en casos de existir afectación focal o márgenes escasos en la 1ª cirugía realizada.
- Que no se prevea un buen resultado cosmético tras la extirpación del tumor con márgenes adecuados.
- Mala relación Tamaño mama/Tamaño tumor.
- Contraindicaciones para la radioterapia posterior.
- No poder realizar un correcto seguimiento de la paciente posteriormente a la cirugía.
- Falta de consentimiento por parte de la paciente.

Se realizará tumorectomía o cuadrantectomía (en función del tamaño del tumor), con márgenes alrededor de la lesión (se aceptan como márgenes aceptables entre 0,1cm y 1 cm aproximadamente).

Se preservará la piel suprayacente siempre que sea posible (no afectación cutánea del tumor o margen precario).

Se llegará hasta la fascia pectoral como margen posterior en aquellos tumores muy próximos a ella.

En aquellos casos donde la relación entre tamaño mama/tamaño tumor no permita márgenes aceptables se podrá recurrir a Técnicas de Cirugía Oncoplástica que permiten extracciones mayores de tejido glandular sin alterar la estética de la

mama, y se recomienda simetrizar la mama contralateral en el mismo acto quirúrgico para evitar una nueva cirugía de sinterización posterior a la paciente.

En los casos que sea posible por la localización del tumor, se recomienda usar técnicas de cirugía sin cicatrices visibles (submamaria, periareolar, paraxilar y torácica lateral), que mejoran los resultados estéticos.

MARCAJE DE LESIONES NO PALPABLES (*ver apartado en protocolo radiológico*)

En la mayor parte de las cirugías conservadoras de mama, los tumores no son palpables y el cirujano ha de valerse de técnicas que le permitan la correcta localización de la lesión y poder hacer su extirpación con márgenes quirúrgicos adecuados.

Existen diferentes métodos para esto: Sistemas aguja-Arpón, detección radioisotópica (ROLL) o mediante colocación de semillas de radioyodo.

Ninguno de estos métodos altera la realización de la técnica quirúrgica decidida por el cirujano para la extirpación del tumor.

En el caso de la utilización del sistema marcaje con aguja arpón, bien guiado por ecografía o mamografía, el radiólogo emitirá un informe al cirujano indicando la relación del arpón con la lesión, la distancia de la lesión al punto de entrada en piel del arpón y la distancia desde la piel suprayacente al tumor. Se debe pintar la piel suprayacente al tumor más cercana al inicio de la misma.

Una vez extraída la pieza quirúrgica, se marcarán con hilos de sutura al menos 3 de los bordes de resección para su posterior comprobación radiológica intraoperatoria y la posterior comprobación anatomopatológica del estado de los márgenes. Se llevarán a cabo las correspondientes ampliaciones de márgenes que por indicación del radiólogo se estimen oportunas, marcando con seda la cara de la pieza quirúrgica más próxima al tumor. Cada una de las ampliaciones se enviarán a anatomía Patológica en botes individualizados. Igualmente se ampliarán intraoperatoriamente los márgenes que a criterio del cirujano pudieran estar en contacto con el tumor o muy próximos.

El estudio radiológico de la pieza extraída se realizará bajo el criterio del radiólogo con mamografía y/o ecografía.

Tras esto se procederá a colocar en el lecho quirúrgico clips de titanio para facilitar el tratamiento radioterápico posterior.

No es necesario colocar drenajes en la cavidad pues con las técnicas de remodelación glandular empleadas se consigue minimizar espacios vacíos que den lugar a la aparición de seromas y permiten mantener volumen y forma de la mama con aceptables resultados estéticos.

4.4. MASTECTOMIA SIMPLE/RADICAL

Se realiza la técnica de Patey-Maden o Mastectomía Radical Modificada. La incisión será horizontal o de Stewrad que incluye piel y el complejo areola-pezones. En caso de realizarse reconstrucción mamaria inmediata o diferida se realizará la técnica de Mastectomía con preservación de piel (Skin Sparing). A través de la incisión de piel se procederá a la extracción de la glándula mamaria incluyendo la cola axilar para acceder a la axila para la linfadenectomía axilar en caso de realizarse.

Se colocará un drenaje aspirativo a nivel del lecho pectoral, al menos durante 24 horas, y en el lecho axilar, el cual se mantendrá hasta que el débito del mismo permita su retirada.

La mastectomía se acompañará de la técnica de la BSGC o linfadenectomía axilar según el estadio de la paciente.

4.5. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

El período de validación (curva de aprendizaje) del equipo multidisciplinar (cirujanos, médicos nucleares y patólogos) que realiza esta técnica de estadificación axilar concluyó en Julio del 2005 e incluyó a 55 pacientes, con unos resultados acordes a lo establecido en todos los Consensos Nacionales e

Internacionales en Tumores de 3 cm o menos, por lo que desde entonces se realiza de rutina en las pacientes en las que se establece su indicación en las sesiones semanales de la subcomisión clínica de mama.

Actualmente no existe criterio de contraindicación por el tamaño tumoral para realizar la BSGC. Dada nuestra amplia experiencia, en nuestro Centro el análisis patológico de los ganglios se realizará de forma diferida en aquellos tumores a 3cm y de forma intraoperatoria en tumores mayores de 3 cm o siempre que se realice mastectomía (en este caso tanto sean tumores infiltrantes como tumores in situ).

La BSGC permite evitar el vaciamiento axilar o linfadenectomía axilar en pacientes con ganglios axilares negativos (ver Indicaciones de la BSGC).

Para su realización en el quirófano, una vez visto el drenaje tras la linfogamagrafía realizada el cirujano realizará una incisión a nivel paraxilar para proceder a la biopsia del ganglio/os identificados como centinelas. Tras su extirpación se procederá al cierre de la herida sin precisar colocación de drenajes salvo por indicación expresa del cirujano responsable.

4.6. LINFADENECTOMIA AXILAR

En caso de cirugía conservadora se llevará a cabo una incisión a nivel paraxilar (salvo que pueda accederse a través de la propia incisión de la mama) y en caso de mastectomía se accederá a la axilar a través de la propia incisión de la mastectomía.

Las indicaciones de linfadenectomía axilar se harán bien de forma intraoperatoria cuando los ganglios centinelas sean analizados en el mismo momento de la intervención, o bien de forma diferida (una vez se presente el caso en el comité de mama) en los siguientes casos (siguiendo los criterios adoptados por nuestro centro tras la publicación de los resultados del estudio multicéntrico *ACOSOG Z0011*):

- Axila positiva percutánea confirmada por estudio histológico.

- Afectación metastásica de 3 o más ganglios centinelas.
- Pacientes sometidas a mastectomía con BSGC positiva (1 solo ganglio afecto con macrometástasis) en estudio anatomopatológico intraoperatorio.
- Imposibilidad para radioterapia postoperatoria de la axila.
- Afectación extracapsular del ganglio centinela.

Todos los casos que sean analizados por anatomía patológica de forma diferida y donde los ganglios centinelas tengan afectación macrometástasica serán presentados para su decisión de linfadenectomía axilar o no en el Comité Multidisciplinar del Cáncer de Mama de este Centro.

La presencia de micrometástasis no es indicativa de linfadenectomía axilar. Aun así el caso será presentado en el comité para tener en cuenta otros factores dependientes del tumor y de la paciente para la decisión final.

En la linfadenectomía axilar se procederá a extirpar todos los ganglios axilares junto a la grasa axilar hasta el Nivel III de Berg, con preservación del N.torácico largo y del Paquete vasculonervioso toracodorsal. Se realizará hemostasia posterior y se procederá a la colocación de drenaje aspirativo en la zona.

Se recomienda dejar un vendaje compresivo tanto en la realización de mastectomía como en la zona axilar y mantener sin levantar hasta transcurridas 48h de la cirugía para evitar la aparición de hematomas en el lecho quirúrgico.

4.7. CIRUGIA MAMARIA EN LOS CASOS DE RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO)

Tras la implantación del dispositivo de Radioterapia Intraoperatoria en nuestro centro **Intrabeam**© y siguiendo las indicaciones para su administración se han de tener las siguientes consideraciones técnicas en cuanto a la cirugía realizada en la mama:

- Una vez marcado por el radiólogo la piel suprayacente al tumor, se realizará la incisión en la mama bien en el sitio marcado o en la región más cercana a este (a criterio del cirujano) para así facilitar la colocación del dispositivo (aplicador) de la radioterapia en el sitio de localización del tumor.

- Siempre que no suponga extirpación de más tejido glandular que el previsto por el tamaño del tumor y el diámetro del aplicador a utilizar se llegará a la fascia pectoral.
- Siempre se hará ampliación de los márgenes más precarios indicados por el radiólogo y aquellos que el cirujano considere por su proximidad al tumor.
- Una vez extraída la pieza y comprobado los márgenes, y tras la colocación del aplicador para la administración de RIO, se realizará una “bolsa de tabaco” empleando una sutura de Vicryl o Seda alrededor del mismo para asegurar que el tejido mamario de la cavidad rodea al mismo, no dejando cavidades.
- Posteriormente se protegerán los bordes de piel de la herida con gasas humedecidas con suero fisiológico y se colocará una compresa protegiendo el resto de la mama.
- Una vez finalizada la RIO se procederá al cierre de la misma manera que se explica en el apartado de cirugía conservadora (técnicas de remodelación grasoglandular o técnicas oncoplasticas) tras la colocación de los clips de titanio correspondientes (por si fuese necesario completar con radioterapia externa posterior). Igualmente, no es preciso la colocación de drenajes en el lecho.

4.8. BIBLIOGRAFÍA

1. Veronesi U. Comparisson of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cáncer: long-term results. *Eur J Clin Oncol.* 1986;22(9):1085-89.
2. Giuliano A, Hunt K, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer.2013;305(6):569-75. *JAMA. Clinical trial.*
3. Maaskant-Braat AJ, Voogd Ac, Roumen RM. Repeat sentinel node biopsy in patients with Locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138:13.
4. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1-22.

5. Lyman GH, Temin S, Edge SB. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2014;32:1365-86.
6. Tsuda H. Histological examination of sentinel lymph nodes: significance of macrometastasis, micrometastasis, and isolated tumor cells. *Breast Cancer*. 2015. DOI:10.1007/s12282-015-0588-9.
7. National Comprehensive Cancer Network, NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Breast cancer* [on line]. NCCN V2; 2016. NCCN. 2016;41:440.
8. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7:983-990.
9. Acea Nebril B. Cirugía oncológica de la mama. Técnicas oncoplásticas y reconstructivas. 3.^a ed. Barcelona: *Elsevier-Masson*; 2013.
10. Acea Nebril B. Cirugía oncoplástica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. *Cir Esp*. 2005;78(1):12-8.
11. Tenofsky PL, Dowell P, Topalovski T, Helmer SD. Surgical, oncologic, and cosmetic differences between oncoplastic and nononcoplastic breast conserving surgery in breast cancer patients. *Am J Surg*. 2014;207:398-402.
12. Silverstein MJ, Savalia N, Khan S, Ryan J. Extreme Oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy. *Breast J*. 2015;21(1):52-9.
13. Guía Clínica de la AEC Cancer de Mama. ISBN 2.^a Edición: 978-84-17046-18-7 © Copyright 2017. Asociación Española de Cirujanos.
14. U. Veronesi, N. Cascinelli, L. Mariani, M. Greco, R. Saccozzi, A. Luini, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.*, 347 (2002), pp. 1227-1232.
15. S. Darby, P. McGale, C. Correa, C. Taylor, R. Arriagada, M. Clarke, et al. 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.*, 378 (2011), pp. 1707-1716
16. L. Zhang, Z. Zhou, X. Mei, Z. Yang, J. Ma, X. Chen, et al. Intraoperativeradiotherapy versus whole-breast external beam radiotherapy in early-stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore)., 94 (2015), pp. e1143.

17. J.S. Vaidya, D.J. Joseph, J.S. Tobias, M. Bulsara, F. Wenz, C. Saunders, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.*, 376 (2010), pp. 91-102.
18. J.S. Vaidya, F. Wenz, M. Bulsara, J.S. Tobias, D.J. Joseph, M. Keshtgar, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.*, 383 (2014), pp. 603-613
19. U. Veronesi, R. Orecchia, P. Maisonneuve, G. Viale, N. Rotmensz, C. Sangalli, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.*, 14 (2013), pp. 1269-12777

5. APORTACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA DESDE MEDICINA NUCLEAR

5.1. INDICACIONES BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA (BSGC)

La BSGC es una técnica de estadificación linfática completamente integrada dentro de los protocolos de actuación del cáncer de mama que permite conocer, con una baja morbilidad y una gran precisión, si la enfermedad se ha extendido linfáticamente.

Las indicaciones de esta técnica se han ido modificando y sobre todo ampliando a lo largo de los años, de forma que en la actualidad ha sustituido prácticamente en todos los casos a la linfadenectomía axilar en aquellos pacientes con ecografía axilar negativa.

Antiguas limitaciones para llevar a cabo la técnica están siendo superadas en la actualidad debido a que la mejora en el estudio ecográfico axilar y sobre todo en los resultados de supervivencia obtenidos con los avances en la terapia sistémica está disminuyendo el temor a un resultado falsamente negativo de la BSGC en aquellas

situaciones clínicas en las que no había una experiencia suficiente para conocer la precisión de la técnica.

Indicaciones:

- Carcinomas infiltrantes T1, T2 y T3, incluidos tumores multifocales y multicéntricos, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede) negativa.
- Tumores in situ que cumplan los siguientes criterios:
 - Tamaño mayor a 4 cm y alto grado y/o con comedonecrosis. En tumores in situ que no cumplan estas condiciones, la BSGC se realizaría en un segundo tiempo si se confirmara la presencia de componente infiltrante en el estudio patológico definitivo.
 - Cualquier carcinoma in situ en que vaya a realizarse mastectomía (ya que si el resultado definitivo de la pieza demostrara la presencia de componente infiltrante ya no habría posibilidad de hacer la BSGC). Sería planteable, dada nuestra experiencia, la decisión de evitar la BSGC en pacientes con tumor in situ menor de 2 cm, por la reducida posibilidad de aparición de componente infiltrante en el estudio definitivo y sobre todo de afectación linfática axilar.
- Pacientes sometidas a biopsia escisional diagnóstica de la lesión mamaria: la BSGC puede realizarse, intentando que transcurra el menor tiempo posible desde la intervención.
- Pacientes sometidas previamente a cirugía de aumento o reducción mamaria que cumplan los criterios mencionados.
- En los pacientes varones con carcinoma de mama están aceptadas las mismas indicaciones que en la mujer.
- En la paciente embarazada es posible realizar la BSGC con seguridad, especialmente si ha superado el primer trimestre de embarazo. Es recomendable reducir la dosis administrada todo lo posible y realizar la técnica

en un solo día para que la exposición a la radiación inyectada sea la menor posible.

- En pacientes lactantes previa retirada de la lactancia 24 horas antes de la técnica.

Pacientes sometidas a Quimioterapia Neoadyuvante:

- Las pacientes con axila ecográficamente negativa antes de la quimioterapia neoadyuvante serán sometidas a BSGC tras acabar el tratamiento, en el mismo acto quirúrgico en que se trate el tumor primario.
- En las pacientes con afectación ecográfica y patológica de entre 1 y 3 ganglios axilares se procederá a marcarlos con semillas de radioyodo (ver protocolo específico) antes del tratamiento quimioterápico. Si la respuesta en pruebas de imagen en dichos ganglios ha sido completa, estas pacientes serán sometidas a linfogramagrafía y a la posterior localización con la sonda intraoperatoria tanto de los ganglios marcados con las semillas radiactivas como los ganglios que cumplan criterio de centinelas en la linfogramagrafía. Estos ganglios serán analizados intraoperatoriamente y en caso de positividad en alguno de ellos, se completará la linfadenectomía.

En caso de que el estudio anatomopatológico intraoperatorio fuera negativo, pero en el diferido definitivo hubiera algún ganglio con afectación micrometastásica, la decisión sobre la linfadenectomía se tomará en el Subcomité de mama en base a criterios de riesgo y de otras opciones terapéuticas.

5.2. OTRAS SITUACIONES CLÍNICAS

Con cierta frecuencia se producen otras circunstancias clínicas que requieren una valoración individual por parte de la Subcomisión para establecer la idoneidad y rentabilidad diagnóstica de la BSGC. Algunas de ellas serían:

- Pacientes sometidas con anterioridad a cirugía conservadora y BSGC o linfadenectomía en las que aparece un nuevo tumor que cumple los criterios previamente mencionados.
- En pacientes de edad muy avanzada queda a criterio de la Subcomisión la idoneidad de realizar la BSGC o mantener una actitud conservadora con revisiones ecográficas de la axila.
- Pacientes en las que el estudio de extensión pone de manifiesto afectación metastásica ganglionar extra-axilar o visceral se valorará el beneficio de la BSGC tras conocer la respuesta al tratamiento quimioterápico.
- Cuando se haya realizado un estudio PET-TAC previo a la intervención y se hayan puesto de manifiesto la presencia de ganglios sospechosos, se procederá a la confirmación patológica percutánea antes de decidir sobre la necesidad de BSGC.

5.3. CONTRAINDICACIONES absolutas de biopsia selectiva de ganglio centinela

- Afectación linfática axilar por pruebas de imagen, que se confirma por biopsia percutánea.
- Carcinoma inflamatorio
- Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy
- Persistencia de afectación linfática axilar en pruebas de imagen tras quimioterapia neoadyuvante terapéutica en el carcinoma de mama localmente avanzado.

5.4. CUESTIONES TÉCNICAS Y DECISIONES CLÍNICAS.

A continuación, se resumen algunas cuestiones técnicas básicas para conocer nuestro protocolo de trabajo y las decisiones que derivan del resultado de la prueba.

La BSGC sólo es realizada en nuestro Centro por los especialistas (cirujanos, médicos nucleares y patólogos) que han superado el Periodo de aprendizaje de la técnica y que así han sido reconocidos por la Subcomisión Clínica de Cáncer de mama.

Los nuevos profesionales de las diferentes especialidades que se incorporen al equipo de trabajo que realiza la técnica realizarán un periodo de entrenamiento bajo la supervisión directa de los miembros de la Unidad previamente acreditados, según protocolo establecido, tras el cual serán reconocidos por la Subcomisión.

En nuestro Centro la detección del ganglio centinela se realiza por el método radioisotópico (Medicina Nuclear) exclusivamente, por lo que no se administran soluciones colorantes. La utilización única de este método de detección está aceptada por el Consenso Nacional de expertos en la materia desde 2007.

5.5. EN NUESTRO PROTOCOLO SE PUEDEN DIFERENCIAR 3 ETAPAS:

5.5.1. Administración del radiofármaco:

- Se realiza entre 6 y 24 horas antes de la intervención quirúrgica, bien el día previo a la intervención, o bien el mismo día cuando ésta se realiza en horario de tarde.
- Utilizamos como primera opción la vía intramamaria profunda (peritumoral o intratumoral), siendo igualmente aceptables la inyección periareolar superficial.
- En los tumores multifocales se inyectará intra-peritumoralmente en todos los focos conocidos o bien se recurrirá a la inyección periareolar.
- En los casos de biopsia escisional previa se inyectará en la periferia de la cavidad residual.
- El radiofármaco utilizado es el ^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina, aunque en pacientes seleccionadas podría también utilizarse otro de mayor tamaño de partícula como el sulfuro de renio.

- La dosis administrada es de 2-4 mCi (74-148 MBq).

5.5.2. Estudio linfogammagráfico:

- Se lleva a cabo en el Servicio de Medicina Nuclear en horario de tarde para las pacientes intervenidas al día siguiente y en horario de mañana en las que son intervenidas en ese mismo día.
- Permite establecer el número y localización de los ganglios centinelas axilares, así como la visualización de ganglios centinelas en situación extra-axilar.
- Una vez localizados se marca con tinta su posición en la piel para determinar la zona de incisión quirúrgica.
- La duración del procedimiento es muy variable y depende de características propias de cada paciente (velocidad de drenaje linfático).
- Como mínimo se obtendrán imágenes hasta las 2 horas siguientes a la inyección.
- Cuando el especialista en Medicina Nuclear así lo indica se realiza estudio tomográfico con fusión con TAC de baja dosis (SPECT-TAC) que permite la identificación de ganglios centinelas de baja actividad y la localización anatómica más precisa de los ganglios extra-axilares.
- La identificación de GCs intramamarios puede requerir, por su baja actividad o su proximidad a la zona de inyección, la colocación de un arpón metálico para su mejor localización en el quirófano, por lo que cuando se visualice alguno durante la linfogammagrafía será comunicado a Radiodiagnóstico para su colocación antes de la intervención.
- En los casos en que no se objetive drenaje a ningún ganglio en las 4-5 horas siguientes a la inyección, si el especialista en Medicina Nuclear lo considera conveniente, se realizará una nueva inyección del trazador intradérmica suprayacente a la localización tumoral o periareolar. En este caso se extremará la precaución en el quirófano para descartar un bloqueo axilar tumoral.

5.5.3. Detección intraoperatoria del GC:

- Es llevada a cabo conjuntamente por el Cirujano y el mismo Médico Nuclear que ha realizado e interpretado la linfogramagrafía, el cual utilizará una sonda de detección gamma intraoperatoria modelo Europrobe.
- Se biopsian todos los ganglios que se han considerado centinelas en el estudio linfogramagráfico tanto axilares como intramamarios y aquellos otros que presenten una actividad superior al 10% de la máxima alcanzada por el centinela de mayor actividad.
- Los ganglios centinelas intramamarios tendrán la misma consideración que los axilares en cuanto a las decisiones que se comentarán más adelante.
- También deben biopsiarse aquellos ganglios que por sus características macroscópicas sean sospechosos, aun cuando no presenten actividad significativa.
- La biopsia de los GCs de la cadena mamaria interna no se realizará de forma rutinaria, aunque habrá que plantearla cuando sea el sitio de drenaje único o predominante en tumores de alto riesgo. Cuando se lleve a cabo, el GC será analizado de forma diferida.
- Si no ha habido drenaje axilar del trazador durante la linfogramagrafía, se intentará comprobar en el quirófano si hay actividad axilar por si se hubiera producido drenaje en las horas transcurridas desde el fin de la linfogramagrafía hasta la intervención. En caso de que no se evidenciara actividad se procederá al seguimiento ecográfico axilar.
- El procedimiento de BSGC finaliza cuando Médico Nuclear y Cirujano, de forma consensuada, así lo determinan.

La adaptación a nuestra Unidad de los resultados del estudio multicéntrico ACOSOG Z0011 sobre la supervivencia de las pacientes con BSGC positiva que son sometidas a cirugía conservadora más radioterapia de campos tangenciales

optimizados a la axila, supone un cambio sustancial respecto a nuestro protocolo previo en las decisiones de actuación en relación con la linfadenectomía axilar.

De esta forma, tendríamos las siguientes situaciones clínicas:

En aquellas pacientes que van a ser sometidas a mastectomía por la presencia de un tumor infiltrante o un tumor in situ extenso, los GCs se analizarán intraoperatoriamente y en caso de afectación macrometastásica de alguno de ellos se procederá en el mismo acto quirúrgico a la linfadenectomía axilar.

1. En las pacientes con tumor infiltrante mayor de 3 cm en pruebas de imagen previas y que van a ser sometidas a cirugía conservadora más radioterapia, se procederá a la linfadenectomía igual que en el caso previo.
2. En las pacientes con tumor infiltrante menor o igual a 3 cm en pruebas de imagen previas y que van a ser sometidas a cirugía conservadora más radioterapia, los GCs se estudiarán de forma diferida y sólo en el caso de que haya 3 o más ganglios centinelas macrometastásicos se procederá a realizar una linfadenectomía axilar en una segunda intervención. Si sólo hay uno o dos ganglios centinelas positivos, pero presentan invasión extracapsular también debe plantearse la linfadenectomía axilar.

En las pacientes en que el estudio de los GCs se lleve a cabo mediante la técnica OSNA el criterio para realizar linfadenectomía axilar basado en el Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama (revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria) sería Carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias.

5.6. DETECCIÓN RADIOSOTÓPICA DE LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES.

En nuestra Unidad hasta el momento la localización y extirpación de las lesiones mamarias no palpables se lleva a cabo mediante la técnica de arpón metálico.

Existen 2 técnicas (ROLL y SNOLL) que, mediante la sonda gamma intraoperatoria, permiten detectar la actividad de un radiofármaco inyectado intratumoralmente en una lesión mamaria o ganglionar no palpable para guiar su resección. Estas técnicas son una alternativa a la utilización del arpón.

A continuación, mencionaremos algunos conceptos básicos de ambas técnicas:

5.6.1. ROLL es el acrónimo en inglés de Localización de Lesión Oculta Radioguiada.

El Procedimiento es sencillo, pero deben cumplirse de forma rigurosa una serie de pasos:

- El día previo a la intervención el radiólogo de la Unidad de mama localiza mediante ecografía o mamografía (si no es visible en eco) la lesión y realiza una punción percutánea para alcanzar el centro de la misma.
- El Médico Nuclear administra una dosis de 1-2 mCi de ^{99m}Tc-macroagregados de albúmina, mientras el radiólogo visualiza en tiempo real como la dosis es depositada en el interior de la lesión.
- La paciente se traslada al Servicio de Medicina Nuclear donde se realiza el Control de calidad de la inyección y el Médico Nuclear decide si el procedimiento es válido o por el contrario hay que recurrir a otro método de marcaje porque el radiofármaco no haya quedado suficientemente confinado o bien esté en localización incorrecta.
- Al día siguiente en el quirófano, el mismo Médico Nuclear determina con la sonda el punto de la piel más cercano a la lesión para la incisión inicial y asiste al Cirujano en la localización de la lesión. No supone ningún inconveniente que, por motivos estéticos, el Cirujano elija cualquier otra zona cutánea para realizar la incisión.
- Por último, se realiza una triple comprobación de los márgenes de resección:
 - El Cirujano descarta la afectación macroscópica de los bordes.

- El Médico Nuclear confirma la ausencia de actividad en el lecho quirúrgico y comprueba que la actividad máxima está centrada en la pieza resecada.
- La pieza se envía a Radiología para que el Radiólogo compruebe la inclusión completa de la lesión.

La técnica ROLL puede ser utilizada, en principio, en cualquier tipo de lesión no palpable, aunque en los casos de microcalcificaciones extensas y/o dispersas puede ser preferible otro tipo de marcaje. En las lesiones mayores de 2,5cm también puede perder efectividad la técnica, por lo que es más recomendable el marcaje con arpón.

En la actualidad la localización de lesiones mamarias no palpables puede realizarse mediante la colocación previa de una **semilla de radioyodo**, de igual manera que se utilizan para la localización de los ganglios tras neoadyuvancia. Esta técnica sustituiría a la administración del radiofármaco según lo descrito para el ROLL.

5.6.2. SNOLL (Localización de Lesión Oculta y Ganglio Centinela).

En nuestra Unidad, con mucha mayor frecuencia, la técnica ROLL se indicará asociada, en el mismo acto quirúrgico, a la biopsia del ganglio centinela; lo que se conoce como SNOLL (acrónimo en inglés de Localización de Lesión Oculta y Ganglio Centinela).

Los 2 protocolos técnicos más utilizados por las distintas Unidades de mama son:

- Inyección intratumoral de un radiofármaco (99mTc-macroagregados de albúmina) que no penetre en el capilar linfático, el cual sólo sirve para la detección de la lesión mamaria, y por otro lado inyección superficial (subdérmica, periareolar, etc) de otro radiofármaco que sí penetre en el capilar linfático (99mTc-nanocoloides de albúmina) para la detección del ganglio centinela.
- Inyección intratumoral de un único radiofármaco para la detección tanto del tumor como del ganglio centinela. En este caso el más ampliamente utilizado es el 99mTc-nanocoloides de albúmina. Podría utilizarse otro de mayor tamaño de partícula, teniendo en cuenta que la velocidad de drenaje linfático podría

enlentecerse tanto que no se consiguiera visualizar el ganglio centinela en el tiempo de que se dispone para la linfogammagrafía.

En nuestra Unidad consideramos más adecuado el segundo protocolo, ya que evitamos, en principio, la utilización de la vía superficial de drenaje linfático.

El procedimiento técnico del SNOLL consta de los mismos 5 pasos descritos antes en el ROLL, con 2 únicas particularidades. La primera es que la dosis utilizada es de 3-4 mCi de ^{99m}Tc -nanocoloides, y la segunda que antes de proceder a la tumorectomía se realiza la biopsia del ganglio centinela, para que el patólogo vaya estudiándolo mientras se extirpa el tumor.

5.7. TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN EL CÁNCER DE MAMA

La Tomografía por emisión de positrones se ha convertido en los últimos años en una herramienta más en la toma de decisiones en las pacientes con cáncer de mama. Aún no están completamente establecidas en la literatura científica todas las indicaciones de esta técnica y sobre todo su costo-efectividad, aunque hay evidencias que apoyan su uso en las siguientes situaciones clínicas en las que en nuestra Unidad se puede indicar esta exploración:

A. Estadificación inicial:

1. En el cáncer localmente avanzado como alternativa a la estadificación con TAC y gammagrafía ósea
2. Sospecha clínica o por pruebas de imagen de enfermedad a distancia
3. En caso de dudas sobre el grado de afectación linfática: cadena mamaria interna, ganglios extra-axilares, etc.
4. Pacientes que van a ser sometidas a quimioterapia neoadyuvante. Con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento es necesario contar con un PET previo al inicio del mismo y otro al finalizarlo.

5. En la estadificación inicial de tumores pobremente diferenciados en estadio precoz en pacientes jóvenes y en estadios IIB de tumores triple negativo algunos estudios muestran utilidad para la detección de metástasis a distancia

B. Reestadificación:

1. Sospecha clínica de recaída loco-regional sin hallazgos en pruebas de imagen específicas (mamografía y ecografía).
2. Elevación de marcadores tumorales sin hallazgos concluyentes en mamografía, ecografía y TAC.
3. Sospecha clínica de metástasis a distancia con mamografía, ecografía y TAC normales o con hallazgos no concluyentes
4. Sospecha de metástasis óseas con gammagrafía ósea no concluyente o negativa.
5. En la elección de lesiones activas para biopsia percutánea para confirmación histológica de recidiva.
6. En la planificación del tratamiento radioterápico de lesiones metastásicas a distancia.

- #### C. Monitorización de la respuesta al tratamiento sistémico y radioterápico en el carcinoma localmente avanzado o metastásico

PET-TAC: TÉCNICA y PREPARACIÓN

La Tomografía por emisión de positrones se realiza en el Servicio de Medicina Nuclear. De forma muy resumida comentamos a continuación cómo se lleva a cabo.

- Son necesarias ayunas de 6 horas y se recomienda restricción en las 24 horas previas de los alimentos ricos en azúcares.
- No deben realizarse actividades físicas importantes en las 24 horas previas.
- En casos de mujeres lactantes deben suspender la lactancia durante 24 horas y desechar esa leche.

- Antes de la administración del radiofármaco se comprueban los niveles de glucemia y se toman medidas para conseguir que sean inferiores a 180 en los pacientes diabéticos.
- El radiofármaco utilizado es la 18F-FDG que se administra por vía i.v. con una dosis de aproximadamente 0,06 mCi/kg de peso.
- Tras 40 minutos en reposo aproximadamente desde la inyección, el paciente pasa al tomógrafo para la obtención de las imágenes. Debe permanecer inmóvil durante 30 minutos aproximadamente, en decúbito supino.
- Se obtiene una imagen de rastreo corporal desde la región occipital hasta tercio superior de muslos. En caso de sospecha de la presencia de lesiones fuera de esta zona, se amplía la extensión del estudio.
- El estudio incluye además de las imágenes PET que muestran la distribución corporal de la glucosa y de las áreas con consumo incrementado de la misma, un TAC de baja dosis (no diagnóstico) con la misma extensión, que se utiliza tanto para la reconstrucción de las imágenes PET como para la localización anatómica de las lesiones hipermetabólicas.
- Durante el procesado de las imágenes, el facultativo obtiene los valores de SUVmax (Standardized Uptake Value) de las diferentes lesiones. Se trata de un método semicuantitativo para valorar el grado de captación en una lesión en relación al peso del paciente y a la dosis administrada del radiofármaco. Estos valores de SUVmax son de gran utilidad a la hora de determinar la probabilidad de que una lesión sea maligna o no y sobre todo para evaluar la respuesta al tratamiento al compararlos en los estudios evolutivos.

5.8. BIBLIOGRAFÍA

1. Whitman G, AlHalawani R, Karbasian N et al. Sentinel lymph node evaluation: What the radiologist needs to know. *Diagnostics* 2019, 9,12.

2. Simons JM, van Nijnatten TJ, van der Pol C et al. Diagnostic accuracy of different surgical procedures for axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in node-positive breast cancer. *Ann Surg* 2019; 269: 432-442.
3. Green M, Neamonitou F and Vidya R. Conservative management of positive axilla after neoadjuvant systemic therapy. The need for, and review of, techniques used lymph node localization. *Clin Breast Cancer* 2018, oct 18 (5) 739-742.
4. Harlow SP and Weaver DL. Overview of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Up to date . Jul, 03, 2018.
5. Park KU and Caudle A. Management of the axilla in the patient with breast cancer. *Surg Clin N Am* 98 (2018) 747-760.
6. Shah-Khan M and Boughey J C. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: Clinical Implications of the ACOSOG Z0011 Trial. *Cancer Control* 2012, 19-4; 267-276.
7. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S et al Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014;47.
8. 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
9. Vercellino L, Ohnona J, Groheux D et al. Role of SPECT/CT in centinela lymph node detection in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med.* 2013 in press.
10. Noushi F, Spillane AJ, Cooper R et al. High discordance rates between sub-areolar and peri-tumoral breast lymphoscintigraphy. *Eur J Surg Oncol* 2013 in press.
11. Uren RF, Howman-Giles R, Chun DKV et al. SPECT/CT scans allow precise anatomical location of sentinel lymph nodes in breast cancer and redefine

- lymphatic drainage from the breast to the axilla. *Breast* 2012, 21 (4); 480-486.
12. Cody HS and Houssami N. Axillary management in breast cancer: What's new for 2012?. *Breast*. 2012, 21 (3) 411-15.
 13. Yi M, Kuerer HM, Mittendorf EA et al. Impact of the American College of Surgeon Oncology Group Z011 criteria applied to a contemporary patient population, 2013 216(1) 105-13.
 14. Piñero A, Algara M, Bernet L et al. Encuesta nacional sobre la actitud ante el hallazgo de metástasis en el ganglio centinela por cáncer de mama en distintas unidades hospitalarias. *Rec Senol Patol Mamar* 2012; 25 (3): 89-95.
 15. Guth U, Myrick ME, Viehl CT et al. The post ACOSOG Z0011 era. Does our new understanding of breast cancer really change clinical practice? *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 645-650.
 16. Moncayo VM, Aarsvold JN, Grant SF et al. Status of sentinel lymph node for breast cancer. *Semin Nucl Med* 2013; 43: 281-293.
 17. Hindié E, Groheux D, Hennequin C et al. Lymphoscintigraphy can select breast cancer patients for internal mammary chain radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012; 83 (4): 1081-1088.
 18. Postma EL, van Wieringen S, Hobbelink MG et al. Sentinel lymph node biopsy of the internal mammary chain in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 735-741.
 19. Kong AL, Tereffe W, Hunt KK et al. Impact of internal mammary lymph node drainage identified by preoperative lymphoscintigraphy on outcomes in patients with stage I to III breast cancer. *Cancer*. 2012; 15: 6287-6296.
 20. Caresia AP, Garcia AM, Alvarez S et al. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: evidence-based recommendations in initial staging. *Tumor Biol* oct 2017; 1-23.
 21. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2,0 *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2015) 42:328–354.

22. Jacene HA, Youn T, DiPiro PJ et al. Metabolic Characterization of Inflammatory Breast Cancer With Baseline FDG-PET/CT: Relationship With Pathologic Response After Neoadjuvant Chemotherapy, Receptor Status, and Tumor Grade. *Clin Breast cancer* 2018 Nov 26.
23. Farrugia MK, Wen S, Jacobson GM et al Prognostic factors in breast cancer patients evaluated by positron-emission tomography/computed tomography before neoadjuvant chemotherapy. *World J Nucl Med* 2018 Oct 17: 275-280.
24. Diao W, Tian F, Jia, Z. The prognostic value of SUVmax measuring on primary lesion and ALN by 18F-FDG PET or PET/CT in patients with breast cancer. *Eur J Radiol* 2018 Aug 105.
25. Ulaner GC, Castillo R, Wilms J et al 18F-FDG-PET/CT for systemic staging of patients with newly diagnosed ER-positive and HER2-positive breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017 Aug 44.
26. Piva R, Ticconi F, Scalorbi F et al Comparative diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for breast cancer recurrence. *Breast Cancer* 2017 Jul 4: 9, 461-471.
27. Vinh-Hung V, Everaert H, Farid K et al Preoperative [18] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in early-stage breast cancer: Rates of distant metastases. *World J Radiol* 2017 Jul 28; 9.
28. Tian F, Shen G, Deng Y et al The accuracy of 18F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Eur Radiol* 2017 Nov 27 (11) 4786-4796

6. TRATAMIENTO SISTÉMICO

6.1. EVALUACIÓN PRETRATAMIENTO EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ

6.1.1. Diagnóstico inicial:

1. Evaluación Clínica:

- Historia Clínica
- Estado Hormonal (Menopausia: Amenorrea > 1 año / FSH>40 mU/mL y Estradiol <30pg/mL)
- Exploración Física
- Evaluación de función hematológica, hepática, cardíaca y renal

6.1.2. Estadificación Local:

- Exploración física
- Mamografía / Eco mamaria RNM / mamaria
- Estadificación Regional
 - Ecografía axilar
- Core biopsia: Histología, Grado, RE, RP, HER-2 y Ki67

Diagnóstico Anatomopatológico (Criterios ESMO):

1. Luminal A: RE + y RP + (>20%) y Ki 67%: <10%; Her-2: negativo
2. Luminal B: RE + RP + (<20%) o Ki 67% >30%; Her-2: negativo
3. Luminal B-like Her-2 positivo: RE +; Her-2 +; cualquier ki67 o RP.
4. Her-2: RE y RP negativo y Her-2 +.
5. Triple negativo: RE y RP negativo y Her-2 negativo

➔ La diferenciación histológica es importante tumores medulares o adenoides quísticos con bajo Ki67% tienen una baja tasa de recurrencia a distancia.

6.1.3. Estudio de Enfermedad a Distancia:

El estudio de la enfermedad a distancia dependerá de:

- Sintomatología y Exploración Física
- Estudios adicionales rutinarios no son recomendados al menos que se trate de estadios localmente avanzados (a partir de IIIa T3 o N+) o bien presencia de síntomas.

Plataforma Genómica (1,2,3,4):

- Realizar si existen dudas acerca del beneficio del tratamiento de quimioterapia:
- Solo aprobado en tumores luminales (RH positivos).
- T: >1 cm.
- Ganglios negativos (excepto N1 mic).
- G2.
- Ki67 entre 10-30%.

6.2. TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA PRECOZ

6.2.1. Carcinoma in situ

→ Si cirugía conservadora:

- Radioterapia + Tamoxifeno 10 mg 1 comp/diario/5 años (sólo si RH +) (5)
- Seguimiento: Radioterapia

→ Si mastectomía:

- No tratamiento adyuvante
- Seguimiento: Cirugía

6.2.2. Carcinoma infiltrante

A. Terapia Endocrina Adyuvante: Indicada en tumores luminales.

I. Premenopáusica:

- Tamoxifeno 20 mg/día 5 años

- Opciones para alto riesgo (G+ o PAM50 de alto riesgo):
 - Tamoxifeno 10 años (6)
 - Análogos de LHRH (8) (2-5 años) asociado a Tamoxifeno 5 años o Exemestano mg/día, 5 años (opción preferente en <40 años).

II. Postmenopáusica (debe incluir un inhibidor de aromatasa (I.A) opciones:

- Tamoxifeno sec. I.A, total ambos 5 años (opción recomendada en mujeres en el climaterio) (7)
- Inhibidor de aromatasa 5 años: Anastrozol 1mg/día, Letrozol 2,5 mg/día, Exemestano 25 mg/día.
- Opciones para alto riesgo (G+ o PAM50 de alto riesgo):
 - Tamoxifeno 2,5 años + I.A, 5 años.

➔ Precauciones especiales con el uso de hormonoterapia

- Tamoxifeno: Si riesgo alto o antecedentes personales de ETV pautar I.A o realizar estudio de trombofilia previo al inicio de tratamiento; revisar interacciones con el uso de antidepresivos; se recomienda revisión ginecológica anual.
- I.A: añadir suplementos de Calcio y Vit D.

B. Quimioterapia Adyuvante:

Indicada en tumores:

- Luminales A, si G+ o T3.
- Luminales B, si T2, Ki67 > 30%, Plataforma de alto riesgo.
- Her-2 positivo, si >T1a.
- Triple negativo, si >T1a.

Esquemas de quimioterapia adyuvante (selección en función de riesgo/edad/cormorbilidades/deseos de la paciente bien informada):

- AC x 4 ciclos sec Taxol x 8 semanas (alto riesgo). (9)

- TC x 4 ciclos (riesgo intermedio). (10)
- CMF x 6 ciclos (riesgo intermedio).

C. Terapia anti Her-2 Adyuvante:

Indicada en tumores:

- Luminales B like Her-2 positivos.
- Her-2 positivo, si >T1a.

Esquemas de tratamiento:

- Taxol semanas x 12 ciclos + Trastuzumab sc 17 ciclos (para T<3 cm N-).
- AC sec Taxol-Trastuzumab sc 17 ciclos (11).
- Se puede considerar duraciones cortas de trastuzumab (9 ciclos en pacientes añosas o situaciones de muy bajo riesgo).

→ Se recomienda valoración FEVI (ecocardio al inicio y cada 3-6 meses durante el tratamiento).

“Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50 %, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo”.

D. Tratamiento Neoadyuvante:

Ventajas de la neoadyuvancia:

- Lograr cirugía conservadora
- En G+, poder realizar BSGC postQT y evitar vaciamiento.
- Mejora la cirugía de tumores localmente avanzados (a partir IIIa).

- Participar en un ensayo clínico

Indicada en aquellos tumores sensibles a tratamiento quimioterápico o terapia dirigidas, con cT>2 cm o G+; se utilizan diferentes esquemas de tratamiento según el perfil IHQ:

1. Luminales B con Ki 67 >30%

→ AC sec paclitaxel (ver adyuvancia)

2. Triple negativos

→ Carboplatino+ Paclitaxel /6 ciclos (12)

3. Her-2 positivos

→ Quimioterapia: AC sec Paclitaxel+AntiHER-2 (Trastuzumab-Pertuzumab) (13). En los casos de NO Respuesta Patológica Completa, tras la cirugía, administrar Trastuzumab-emtansina (TDM-1) /14 ciclos (14).

Realizar evaluación clínica al inicio de cada ciclo; si no respuesta, solicitar estudio de imagen y valorar rescate quirúrgico.

→ Cuando se administra último ciclo de tratamiento:

- Solicitar evaluación de respuesta a tratamiento (solicitud radiología: mamografía/eco/RNM)
- Inter-consulta a cirugía con fecha aproximada de cirugía (al menos tres semanas)/fecha de administración de último ciclo de tratamiento.

→ Evaluación post-cirugía:

- Completar adyuvancia con HT y/o terapia antiHER-2, si procede (si RH +/-HER2+).
- Si no respuesta completa (RCB:0) y triple negativo:
- Capecitabina. 8 ciclos.

6.2.3. Situaciones especiales

1. Cáncer de Mama en el Varón

El tratamiento del cáncer de mama en el varón sigue exactamente las mismas pautas que en el de la mujer si bien el nivel de evidencia para estos casos es muy limitado. Se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones.

- A. La valoración por radioterapia se realizará en todos los casos
- B. En uso de inhibidores de aromatasa debe ser junto a análogos de LHRH.
- C. Todos los casos deben ser enviados a la unidad de consejo genético

2. Preservación de fertilidad y función ovárica

→ Toda mujer en edad fértil y con deseo de tener hijos debe ser valorada por la unidad de reproducción del HURS para valorar la posibilidad de realización alguna de las técnicas de preservación de fertilidad.

→ En aquellas mujeres premenopáusicas se debe considerar el empleo de análogos de LHRH previo al inicio de tratamiento de quimioterapia con el objetivo de preservar función ovárica (Goserelina 3,6/ 1 vial mensual).

3. Cáncer de mama gestacional

Se define como al que cáncer de mama que es diagnosticado durante el embarazo y o en el año posterior al mismo.

En aquellos a casos en los que co-existen embarazo y cáncer de mama es posible en la mayoría de los casos diseñar estrategias que aseguren un tratamiento adecuado de la enfermedad y la continuidad de embarazo.

Debido a la complejidad de los casos, estos deben ser evaluados de manera individualizada en comités multidisciplinares.

6.3. TRATAMIENTO SISTÉMICO EN CÁNCER DE MAMA AVANZADO:

La enfermedad se puede presentar diseminada ya en el momento del primer diagnóstico (actualmente 5-10%) pero es más frecuente que se manifieste años después del diagnóstico y del primer tratamiento. El lugar más frecuente de

localización de las metástasis es el hueso (40-60% de las pacientes), seguido de los pulmones (15-22%), la pleura (10-14%), partes blandas (8-14%), el hígado (3-10%) y el sistema nervioso central (2-15%). Esta incidencia varía en función del perfil biológico de cada tumor. La diseminación en forma de M1 viscerales, como las cerebrales, es más frecuente en tumores triple negativos o HER 2 positivos, mientras que los tumores luminales acostumbran a dar más metástasis en el hueso y en partes blandas.

Media de supervivencia oscila entre 24-36 meses desde el diagnóstico, con un 10% que sobreviven más de 10 años.

A la hora de elegir el tratamiento, habrá que tener en cuenta: extensión y localización de la enfermedad; RH, HER 2, el intervalo libre de enfermedad, tratamientos previos recibidos y edad de la paciente.

ENSAYO CLÍNICO: una alternativa terapéutica potencialmente más eficaz.

6.3.1. Tratamiento hormonal:

Indicación de Hormonoterapia: RH + (RE de al menos 10%) sin crisis visceral

* Crisis visceral: disfunción hepática, respiratoria, renal o hematológica rápidamente progresiva.

Dado el arsenal terapéutico existente para pacientes postmenopáusicas, toda paciente premenopáusica será castrada química (análogos LHRH) o quirúrgicamente antes del inicio del tratamiento.

* Metastásica al diagnóstico que no ha recibido tratamiento hormonal previo o progresión metastásica un año después de finalizar la HT Adyuvante (descartando crisis visceral):

- Primera línea: **Inhibidor de la aromatasas/Fulvestrant + iCDk (15,16,17).**
- Segunda línea: insistir en HT si ha demostrado hormonosensibilidad (en combinación con nuevas dianas como **inhibidores de PI3K, AKT...**).

- Líneas posteriores (no existe evidencia para su uso por lo que sólo en caso de pacientes que hayan demostrado alta sensibilidad hormonoterapia en líneas previas):
- **Everólimus-Exemestano:** asociar enjuagues con solución de Dexametasona cada 8 horas.

6.3.2. Tratamiento her2 positivo:

Entre el 20 y el 30% de los carcinomas de mama tienen amplificada y/o sobre expresada la oncoproteína HER 2.

I. PACIENTES SINTOMÁTICAS O CON MUCHA CARGA DE ENFERMEDAD VISCERAL:

→ Primera línea:

- 1ª elección: en pacientes no tratadas previamente o en caso de progresión > 6 meses de haber finalizado trastuzumab adyuvante:

Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (cada 21 días) (18)

- Alternativa en pacientes frágiles: **Trastuzumab + Vinorelbina o Paclitaxel:**

Paclitaxel + Trastuzumab semanales

Vinorelbina + Trastuzumab (cada 21 días)

→ Segunda línea: demostrada sensibilidad a terapia antiHer2 en 1ª línea:

- 1ª Elección: **TDM-1**
- Alternativa: **Trastuzumab en combinación con QT o Trastuzumab+Lapatinib.**

Trastuzumab + Capecitabina (cada 21 días)

Trastuzumab + Lapatinib (cada 21 días)

II. PACIENTES ASINTOMÁTICAS O POCA CARGA DE ENFERMEDAD VISCERAL:

→ Primera línea: Pertuzumab + Trastuzumab + Vinorelvina oral (19)

Segunda línea:

- 1ª elección: T-DM1
- Alternativa: Trastuzumab en combinación con QT o Trastuzumab+Lapatinib.

Trastuzumab + Capecitabina (cada 21 días)

Trastuzumab + Lapatinib (cada 21 días)

6.3.3. Tratamiento quimioterápico (triple negativos, luminales resistentes a hormoterapia)

La principal recomendación es el empleo secuencial de agentes en monoterapia y reservar la QT de combinación para situaciones de crisis visceral y enfermedad rápidamente progresiva o sintomática. Hay que tener en cuenta consideraciones relativas a toxicidad, tratamientos previos, comorbilidad y preferencias de la paciente al elegir el agente quimioterápico.

I. PACIENTES SINTOMÁTICAS O CON MUCHA CARGA DE ENFERMEDAD METASTÁSICA VISCERAL:

→ Primera línea:

- 1ª Elección: **Paclitaxel + Bevacizumab (semanal, cada 28 días):**
 - Hacer inducción con 4 ciclos, pasando después a **Capecitabina (cada 21 días) (20)**.
- Alternativa: Antraciclinas o Taxanos (no administrar Antraciclinas si ya las recibió en Adyuvancia/Neoadyuvancia)
 - **Nab-paclitaxel (21) / AC / EC**

→ Segunda línea: según perfil de toxicidades y características de la paciente, una de las siguientes opciones:

- **Eribulina / Capecitabina / Vinorelbina / Cisplatino + Gemcitabina (MUTADAS).**

II. PACIENTES POCO SINTOMÁTICAS Y BAJA CARGA DE ENFERMEDAD METASTÁSICA VISCERAL:

→ Primera línea: Antraciclinas o Taxanos (no administrar Antraciclinas si ya las recibió en Adyuvancia/Neoadyuvancia) aunque habrá que tener en cuenta preferencias de la paciente: vía de administración, frecuentación al hospital...

- **Nab-paclitaxel (8) / AC / EC**

→ Segunda línea: según perfil de toxicidades y características de la paciente, una de las siguientes opciones:

- **Eribulina / Capecitabina / Vinorelbina / Cisplatino + Gemcitabina (MUTADAS)**

III. PACIENTES ASINTOMÁTICAS SIN ENFERMEDAD VISCERAL:

→ Primera línea: según perfil de toxicidades y características de la paciente, una de las siguientes opciones:

- **Capecitabina / Vinorelbina / Cisplatino + Gemcitabina (MUTADAS).**

→ Segunda línea: según perfil de toxicidades y características de la paciente, una de las siguientes opciones:

- **Eribulina / Caelyx / CMF / Triple M / Olaparib (mutadas tras buena respuesta a platinos).**

IV. M1 ÓSEAS:

- **Zometa** cada 3 meses.

- **Denosumab** cada 4 semanas (considerar si bajo aclaramiento de creatinina < 40 ml/min).

→ Radiografía/TAC o RM localizaciones sintomáticas (Gammagrafía: NO).

6.4. SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

6.4.1. Enfermedad precoz

Las pacientes que también hayan recibido RT, mantendrán seguimiento conjunto por Oncología Médica y RT, alternando las citas:

- Pacientes de bajo riesgo revisiones semestrales desde el inicio hasta los 5 años.

- Pacientes de alto riesgo: revisión cada 4 meses los 2 primeros años; posteriormente semestrales hasta los 5-10 años.

Las revisiones consistirían en:

- Exploración física
- Mamografía anual
- Si HT: Revisiones Ginecológicas / Vigilar complicaciones óseas/vasculares

6.4.2. Enfermedad avanzada

Se individualizará y se seleccionará la exploración complementaria dirigida según la clínica, exploraciones realizadas con anterioridad, intención del tratamiento, etc. De igual forma, los marcadores tumorales, CEA y especialmente el CA 15-3, nos podrán ayudar en la valoración de respuesta al tratamiento de algunas pacientes, debiendo ser complementado con la clínica y siempre que sea posible, con pruebas de imagen.

De forma global, si distinguimos localización ósea y visceral:

- Ósea: Para el diagnóstico sí es útil la Gammagrafía ósea.

Si está en tratamiento con Bifosfonatos, NO solicitar Gammagrafía ósea (falsos+).

Para localizaciones sintomáticas, especialmente articulaciones de carga, y plantear tratamiento local → radiografía ó RNM.

- Viscerales: generalmente seguimiento por TAC, exceptuando:
 - * exploración anterior: PET.

Elevación persistente de MT con TAC sin hallazgos de enfermedad metastásica, también indicación de PET.

6.5. BIBLIOGRAFÍA

1. Nielsen TO, Parker JS, Leung S et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in

- tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16: 5222–32.
2. 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.
 3. Cardoso Cardoso F, van't Veer L, Rutgers E et al. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 729–735.
 4. McVeigh TP, Hughes LM, Miller N et al. The impact of Oncotype DX® testing on breast cancer management and chemotherapy prescribing pattern in a tertiary referral centre. *European Journal of Cancer.* 2014; 50: 2763–2770.
 5. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1993-2000.
 5. Davies C, Pan H, Godwin J et al; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. 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 Mar 9;381(9869):805-16.
 6. Jakesz R, Jonat W, Gnant 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;366:455-462.
 7. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jan 29;372(5):436-46.
 8. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23:3686-96.

9. 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.
10. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER 2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
11. Sharma P, López-Tarruella S, García-Saenz JA et al. Pathological Response and Survival in Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel. *Clin Cancer Res*. 2018 Dec 1;24(23):5820-5829.
12. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):115-126.
13. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617-628.
14. Finn RS et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):25-35.
15. O'Shaughnessy J et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb;168(1):127-134.
16. Iwata H et al. PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative

Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy-Safety and Efficacy in Asian Patients. *J Glob Oncol.* 2017 Apr 11;3(4):289-303.

17. Swain SM et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461-71.
18. Perez EA et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res.* 2016 Dec 13;18(1):126.
19. Gligorov J et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1351-60.
20. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3611-9.

7. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO DEL CÁNCER DE MAMA

7.1. INTRODUCCIÓN

- La radioterapia es un pilar básico del tratamiento del cáncer de mama. Varios estudios han demostrado que la radioterapia como complemento de la cirugía mamaria reduce la tasa de recaída locorregional y mejora la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama (nivel de evidencia IA).

- La indicación de Radioterapia en la neoplasia de mama se tiene que efectuar teniendo en cuenta el tipo de cirugía (conservadora, mastectomía...) que se ha practicado, la clasificación TNM y los hallazgos histológicos (tamaño del tumor, márgenes, carcinoma in situ, estado ganglionar...). (1,2)

7.2. INDICACIONES:

7.2.1. CARCINOMA IN SITU (4,5,6,7)

1. Carcinoma Lobulillar in situ:

No indicación de Radioterapia adyuvante

2. Carcinoma ductal "in situ"

2.1. Cirugía conservadora

- Volumen: Se realizará radioterapia a toda la mama (WBRT). Se podrá realizar Irradiación parcial (APBI) si cumple criterios*.
- Dosis:
 - WBRT: 40 Gy a 2,67 Gy / sesión, 5 días a la semana (15 sesiones)
 - APBI: 28 Gy a 5.6 Gy / sesión, 5 días a la semana (5 sesiones)
- INICIO: Se recomienda de 4 a 6 semanas tras la cirugía. En cualquier caso, no más de 12 semanas.
- *CRITERIOS APBI: >45 años, <3 cm, cualquier grado, ILV focal, RE +/-, Multifocal (si tamaño de los focos <3 cm)
- Sobreimpresión del lecho tumoral (BOOST):
 1. Edad \leq 50 años.
 2. Si Alto Grado
 3. Márgenes cercanos < 2mm. (La primera opción es reintervención)
 4. Tamaño > 2.5 cm (asociado a otro factor de riesgo)
- DOSIS: 48 Gy a 3,2 Gy / sesión, en 15 sesiones, integrado con PTV mama (En caso de Hipofraccionamiento)

2.2. Cirugía Radical: Mastectomía.

- No indicación de Radioterapia sí margen libre

7.2.2. Carcinoma infiltrante (cdi y cli)

1. Cirugía conservadora:

1.1. Mama

- Volumen: Se realizará radioterapia a toda la mama (WBRT). Se podrá realizar Radioterapia Intraoperatoria (RIO) o Irradiación parcial (APBI) si cumple criterios* (Mirar punto nº7: ESQUEMAS TRATAMIENTO RT)
- Dosis:
 - WBRT: 40 Gy a 2,67 Gy/sesión,(15 sesiones) (7,8,9)
 - WBRT (FAST-FORWARD): 26 Gy a 5.2 Gy/sesión (5 sesiones)
 - APBI: 28 Gy a 5.6 Gy / sesión, 5 días a la semana
- INICIO:
 - NO QT adyuvante: la radioterapia se podrá iniciar a partir de los 15 días de la cirugía, y se recomienda antes de 2 meses.
 - QT adyuvante: Si son esquemas con antraciclinas o taxanos, se iniciará entre las 2-6 semanas del último ciclo; cuando se administran esquemas con Trastuzumab, se podrá realizar de forma concomitante.
 - Cuando se administra hormonoterapia: Con inhibidores de la aromatasa se podrá hacer simultáneamente. Con Tamoxifeno se recomienda comenzar el tratamiento HT una semana después de finalizar el tratamiento RT. (10)

1.2. Sobreimpresión del lecho tumoral (BOOST): (11,12)

- Indicada en pacientes

1. Edad < 70 años (mayor beneficio < 50 años)

2. Edad >70 años: Presencia de factores de riesgo (al menos 2):

- G3.

- Márgenes cercanos < 2mm (Si margen afecto, la primera opción es la reintervención).
 - CDIS > 25 %
 - ILV
 - RRHH Negativos / Her-2 +
- DOSIS: 48 Gy a 3,2 Gy/sesión, en 15 sesiones, integrado con PTV mama. (13). En caso de margen afecto: 52.5 Gy a 3,5 Gy/sesión.

1.3. Áreas Ganglionares: (14,15,16,17)

1.3.1. PACIENTES N1 (1-3 ganglios positivos):

1.3.1.1. SIN Vaciamiento ganglionar tras ganglio centinela Positivo por criterios Z0011 (Axila clínica y ecográficamente negativa, T1-T2 hasta 3 cm, N.º ganglios centinelas 1-2):

- Volumen:
- MAMA
- Niveles I-II
- Niveles III y SCL (Algunos autores solo irradian estos niveles en presencia de factores de Riesgo*).
- Dosis: 40 Gy a 2,67 Gy / sesión, 5 días a la semana (15 sesiones)

1.3.1.2. CON Vaciamiento ganglionar (mínimo 10 ganglios extirpados) tras ganglio centinela Positivo (Axila clínica, ecográficamente y biopsia positiva, BSGC positiva tras QT Neo, Nº ganglios centinelas 3 o más):

1.3.1.2.1. Tras VA. N.º ganglios positivos de 1 a 3:

- Volumen:
- MAMA
- Niveles III y SCL (Algunos autores solo irradian estos niveles en presencia de factores de Riesgo*).

- Niveles I-II (presencia de enfermedad residual macroscópica)

1.3.1.2.2. Tras VA. N.º ganglios positivos de 4 o más:

- Volumen:
- MAMA
- Niveles III y SCL
- Niveles I-II (presencia de enfermedad residual macroscópica)

1.3.1.3. Indicación de VA, pero no se realiza:

- Volumen:
- MAMA
- Niveles I-II
- Niveles III y SCL

*Factores de Riesgo (al menos 2): afectación macroscópica axilar, edad inferior a 50 años, T3-T4, Grado 3, ILV o perineural, RRHH negativos, HER2 positivo.

1.3.2 PACIENTES N2-N3:

- Volumen:
 - MAMA
 - Niveles III y SCL
 - Niveles I-II (Se irradiarán si Vaciamiento incompleto o ausente o Presencia de enfermedad residual macroscópica)
- Dosis: 40 Gy a 2,67 Gy / sesión, 5 días a la semana (15 sesiones)

1.3.3 Cadena Mamaria interna:

- Se irradiará cuando esté afecta.
- En caso de enfermedad macroscópica: 52.5 Gy a 3,5 Gy por sesión en 15 sesiones integrado PTV mama

2. **MASTECTOMÍA** (18, 19):

2.1 **PARED TORÁCICA:**

- Indicaciones:

- Tumores mayores de 5 cm de diámetro pT3
- T4, por afectación de piel o pared o ambos.
- Afectación axilar de 4 o más ganglios N2-N3
- Borde de resección afecto.

- Dosis: 40 Gy a 2,67 Gy / sesión, 5 días a la semana (15 sesiones)

- INICIO:

- De no administrarse quimioterapia adyuvante, la radioterapia se podrá iniciar a partir de los 15 días de la cirugía, y se recomienda antes de 2 meses.
- En caso de administración de tratamiento sistémico: Si son esquemas con antraciclinas o taxanos, se iniciará entre las 2-6 semanas del último ciclo; cuando se administran esquemas con Trastuzumab, se podrá realizar de forma concomitante.
- Cuando se administra hormonoterapia: Con inhibidores de la aromatasa se podrá hacer simultáneamente. Con Tamoxifeno se recomienda comenzar el tratamiento HT una semana después de finalizar el tratamiento RT.

2.2. **CADENAS GANGLIONARES**

- Indicaciones:

- Afectación axilar de 4 o más ganglios N2-N3
- Afectación axilar de 1 a 3 ganglios N1 con factores de riesgo asociados.

- Dosis: 40 Gy a 2,67 Gy / sesión, 5 días a la semana (15 sesiones)

- Volumen:

- Niveles III y SCL

- Niveles I-II (Se irradiarán si Vaciamiento incompleto o ausente o Presencia de enfermedad residual microscópica)

2.3. SOBREIMPRESIÓN DE PARED

- Indicaciones:
 - T4, por afectación de piel o pared o ambos (poner bolus en pared costal)
 - Margen de resección afectado.

2.4. MASTECTOMIA Y ESTADIO PT1-2, PN1;

- 1 a 3 ganglios metastásicos, vaciamiento axilar completo, con tumores menores de 5 cm, cuando se cumple más de un criterio:
 - Edad < 50 años
 - Invasión linfocelular extensa.
 - Receptores hormonales negativo o Cáncer de mama triple negativo o HER_2 positivo
 - Alto grado G3.
 - Volumen:
 - * Pared costal
 - * Niveles III y SCL
 - * Niveles I-II (Se irradiarán si Vaciamiento incompleto o ausente o Presencia de enfermedad residual macroscópica)
 - * Cadena mamaria interna: Se irradiará cuando este afecta.

7.3. RADIOTERAPIA TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (20, 21, 22)

7.3.1. Mastectomía: pared torácica

- INDICACIONES:
 - o Estadio clínico III
 - o ypN+
 - o cT1-T2, cN+ / ypN- (irradiar si enfermedad residual mayor de 2 cm o si factores de riesgo con pCR)
 - o cT3, cN- / ypN- (irradiar si enfermedad residual mayor de 2 cm o si factores de riesgo con pCR).
- Dosis: 40 Gy a 2,67 Gy / sesión, 5 días a la semana (15 sesiones)

7.3.2. Cirugía conservadora: mama

- INDICACIONES:
 - o Todas las pacientes e incluir BOOST según indicaciones
- Dosis: 40 Gy a 2,67 Gy / sesión, 5 días a la semana (15 sesiones)

7.3.3. Áreas ganglionares: niveles iii y iv (scl)

- Indicaciones:
 - o Estadio clínico III
 - o ypN+
 - o ypN+ (sin VA): Incluir niveles I y II
 - o cT1-T3, cN+ / ypN- (irradiar si factores de riesgo)
- Dosis: 40 Gy a 2,67 Gy / sesión, 5 días a la semana (15 sesiones)

7.4. IRRADIACIÓN PARCIAL ACELERADA DE LA MAMA (RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA CON DISPOSITIVO INTRABEAM) (23,24,25,26)

7.4.1. Criterios de elegibilidad en caso de tratamiento radioterápico único

○ Criterios de Inclusión:

Los criterios de inclusión se restringen a pacientes con un bajo riesgo de recaída, que van a ser sometidas a cirugía conservadora y biopsia selectiva del ganglio centinela:

- Edad > 45 años
- Tumores < 2,5 cm (de modo que la cavidad de tumorectomía < 5 cm)
- Carcinoma ductal infiltrante unifocal
- Grado de diferenciación histológica G1-G2.
- Sin componente intraductal extenso
- Sin invasión linfovascular
- Receptores hormonales positivos
- HER-2 Negativo.
- Sin afectación ganglionar clínica ni ecográfica.

Algunas pacientes deberán completar posteriormente su tratamiento con radioterapia externa (RTE) una vez esté disponible el estudio histológico definitivo, si:

- Márgenes quirúrgicos menores de 1 mm.
- Componente intraductal extenso (a valorar individualmente según % de CDIS y CDI asociado)
- Histología de Carcinoma Lobulillar inesperado.
- Grado de diferenciación G3.
- Afectación ganglionar (células tumorales aisladas, N1 mic, N1, N2-N3)
- Invasión linfovascular extensa o Invasión perineural extensa.

- Criterios de exclusión:
 - Pacientes que no cumplan algún criterio de inclusión.
 - Cavidad quirúrgica amplia o irregular que induzca abandonar el procedimiento.

7.4.2. Criterios de elegibilidad en caso tratamiento con intrabeam como sobredosificación (boost):

Dichas pacientes recibirán posteriormente Radioterapia primaria sobre volumen mamario completo y sobre áreas ganglionares si existe afectación ganglionar.

- Pacientes mayores de 45 años, con alguno de estos factores de mal pronóstico:
 - Invasión linfovascular
 - Afectación ganglionar
 - Multifocal, pero aun así subsidiaria de cirugía conservadora (mismo cuadrante, tumores próximos...)

- Pacientes mayores de 45 años, con al menos dos de estos factores de mal pronóstico:
 - Receptores de estrógeno y/o progesterona negativos
 - Grado de diferenciación histológica G3.
 - Márgenes positivos en la primera cirugía

- Aquellas pacientes con tumores grandes, que han respondido a quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvantes, en un intento de reducir el tumor y convertirlas en candidatas adecuadas para cirugía conservadora

- Carcinoma lobulillar o con extenso componente intraductal

7.5. TUMOR PHYLLODES:

7.5.1. Benignos: No RT

7.5.2. Malignos: RT

7.5.3. Borderline:

7.5.3.1. Márgenes libres (>0,5 cm): Seguimiento

7.5.3.2. Márgenes afectados: Ampliación vs Mastectomía vs Radioterapia

- Volumen: Se realizará radioterapia a toda la mama (WBRT). S
- Dosis: 40 Gy a 2,67 Gy / sesión, 5 días a la semana (15 sesiones).
Sobreimpresión: 48 Gy a 3.2 Gy / sesión.

7.6. TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA LOCAL (28,29,30)

7.6.1. TRAS MASTECTOMÍA

- Tras cirugía conservadora y Radioterapia, si la recurrencia es en la mama, se recomienda Mastectomía (grado 1B).
- Si la paciente rehúsa la Mastectomía, se puede tratar con Cirugía conservadora e irradiación Parcial con RTE (Intrabeam).
- No hay ninguna evidencia del beneficio de la Radioterapia sobre pared costal o áreas ganglionares, si inicialmente se hizo RT postCC.
- Se puede valorar irradiación ganglionar en un escenario poco frecuente que son pacientes que no recibieron irradiación ganglionar regional, teniendo 4 o más ganglios afectados, tumor mayor de 5 cm o afectación de la grasa periganglionar en el momento de la mastectomía post recurrencia

7.6.2. TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA:

- Pacientes con CC, sin RT del primario, ante una recurrencia local son candidatas a CC y Radioterapia (Grado 2C).

- Pacientes con CC, con RT del primario. En ausencia de ensayos clínico serían candidatas a CC sí: Tumor menor de 2 cm y más de 4 años desde la recaída.
- Si tras recaída el tratamiento es CC con RTE, en pacientes previamente irradiadas. Se recomienda irradiación parcial de mama con RTE en pacientes seleccionadas, con tumores de menos de 2 cm y recaída mayor a 4 años. La reirradiación de toda la mama, aumenta riesgo de efectos secundarios.

7.7. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO:

APBI

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA:

- Edad > 45 años
- Tumores < 2,5 cm (de modo que la cavidad de tumorectomía no supere los 5 cm)
- Carcinoma ductal infiltrante unifocal
- Grado de diferenciación histológica G1-G2.
- Sin componente intraductal extenso
- Sin invasión linfovascular
- Receptores hormonales positivos
- HER-2 Negativo.
- Sin afectación ganglionar clínica ni ecográfica.

APBI CON RTE

- Pacientes con criterios de RIO en las que no se ha podido llevar a cabo el procedimiento
- Carcinoma ductal infiltrante entre 2,5 cm y 3 cm
- Carcinoma ductal infiltrante multifocal (si el tamaño de la suma de los focos es <3 cm)
- Grado de diferenciación histológica G3
- Carcinoma Ductal IN SITU de cualquier grado de diferenciación histológica
- Se permite la invasión linfovascular si ésta es focal y único factor de riesgo

WBRT

FAST-FORWARD:

- Edad > 60-70 años
- Tumores pT1-T2
- Carcinoma ductal infiltrante
- Tras cirugía conservadora
- Grado de diferenciación histológica G1-G2-G3.
- Sin invasión linfovascular
- Receptores hormonales positivos
- HER-2 Negativo.
- Sin afectación ganglionar.
- Sin tratamiento con QT Neoadyuvante (adyuvante?)
- No realización de Sobreimpresión (BOOST)*. Posibilidad de BOOST secuencial (10 Gy)

RTE HIPOFRACCIONADA 15 SESIONES

- Resto de pacientes

! Sobreimpresión del lecho tumoral (BOOST):

- Indicada en pacientes

1. Edad \leq 70 años (mayor beneficio < 50 años)
2. Edad > 70 años: Presencia de factores de riesgo
 - G3.
 - Márgenes cercanos < 2mm (Si margen afecto, la primera opción es la reintervención).
 - CDIS > 25 %
 - ILV
 - RRHH Negativos / Her-2 +

-DOSIS: 48 Gy a 3,2 Gy / sesión, en 15 sesiones, Integrado con PTV mama.

(31)

7.8. SIMULACIÓN MEDIANTE TAC:

- Se debe elegir una posición cómoda de la paciente que se pueda reproducir diariamente, durante el tratamiento. La paciente se coloca en decúbito supino, con los brazos en abducción por encima de la cabeza y con la cabeza girada hacia el lado contralateral. La utilización de un plano inclinado puede ser útil para disminuir el volumen pulmonar incluido en el campo de irradiación.
- Se alinea a la paciente con láser en el plano longitudinal y en el transversal, y se marcan 3 puntos en el plano del isocentro transversal, uno en la línea medio esternal y otros dos a nivel de la línea media axilar bilateral. Se marcará un cuarto punto, que se localizará en la línea media esternal a nivel de la apófisis xifoides. La paciente se coloca en la mesa del TAC sobre un plano duro y se comprueba la alineación de los puntos con las luces láser del TAC.

- El estudio del TAC debe abarcar toda la zona de tratamiento, incluyendo la región supraclavicular en caso de tratamiento sobre cadenas ganglionares y toda la cavidad torácica para tener una correcta información del HDV pulmonar. Se pondrán marcas en los puntos de referencia antes señalados y se marcará la cicatriz de tumorectomía con un elemento radiopaco. Es de utilizada colocar dos marcas más, una en la parte superior de la mama y otra en el surco submamario.
- La mayoría de los autores aconsejan la realización de cortes tomográficos cada 5 mm.

7.9. CRITERIOS DE CONTORNEO DE VOLÚMENES DE TRATAMIENTO (32):

Borders per region	Axilla level 1 CTVn_L1	Axilla level 2 CTVn_L2	Axilla level 3 CTVn_L3	Lymph node level 4 CTVn_L4	Internal mammary chain CTVn_IMN	Interpectoral nodes CTVn_interpectoralis	Residual breast CTVp_breast	Thoracic wall CTVp_thoracic wall
Cranial	Medial: 5 mm cranial to the axillary vein Lateral: max up to 1 cm below the edge of the humeral head, 5 mm around the axillary vein	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Includes the cranial extent of the subclavian artery (i.e. 5 mm cranial of subclavian vein)	Caudal limit of CTVn_L4	Includes the cranial extent of the axillary artery (i.e. 5 mm cranial of axillary vein)	Upper border of palpable/visible breast tissue; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast; maximally up to the inferior edge of the sterno-clavicular joint
Caudal	To the level of rib 4 – 5, taking also into account the visible effects of the sentinel lymph node biopsy	The caudal border of the minor pectoral muscle. If appropriate: top of surgical ALND	5 mm caudal to the subclavian vein. If appropriate: top of surgical ALND	Includes the subclavian vein with 5 mm margin, thus connecting to the cranial border of CTVn_IMN	Cranial side of the 4th rib (in selected cases 5th rib, see text)	Level 2's caudal limit	Most caudal CT slice with visible breast	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Ventral	Pectoralis major & minor muscles	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle	Sternocleidomastoid muscle, dorsal edge of the clavicle	Ventral limit of the vascular area	Major pectoral muscle	5 mm under skin surface	5 mm under skin surface
Dorsal	Cranially up to the thoraco-dorsal vessels, and more caudally up to an imaginary line between the anterior edge of the latissimus dorsi muscle and the intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of axillary vein or to costae and intercostal muscles	Up to 5 mm dorsal of subclavian vein or to costae and intercostal muscles	Pleura	Pleura	Minor pectoral muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle	Major pectoral muscle or costae and intercostal muscles where no muscle
Medial	Level 2, the interpectoral level and the thoracic wall	Medial edge of minor pectoral muscle	Junction of subclavian and internal jugular veins –>level 4	Including the jugular vein without margin; excluding the thyroid gland and the common carotid artery	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Medial edge of minor pectoral muscle	Lateral to the medial perforating mammarian vessels; maximally to the edge of the sternal bone	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast
Lateral	Cranially up to an imaginary line between the major pectoral and deltoid muscles, and further caudal up to a line between the major pectoral and latissimus dorsi muscles	Lateral edge of minor pectoral muscle	Medial side of the minor pectoral muscle	Includes the anterior scalene muscles and connects to the medial border of CTVn_L3	5 mm from the internal mammary vein (artery in cranial part up to and including first intercostal space)	Lateral edge of minor pectoral muscle	Lateral breast fold; anterior to the lateral thoracic artery	Guided by palpable/visible signs; if appropriate guided by the contralateral breast. Usually anterior to the mid-axillary line

7.10. CRITERIOS DE CONTORNEO DE ÓRGANOS DE RIESGO (OR) Y LIMITANTES DE DOSIS (33,34):

7.10.1. Contorneo De Órganos De Riesgo:

- Deben contornearse como OR la piel, ambos pulmones y el corazón. En caso de irradiación de Fosa Supraclavicular también se debe contornear la Médula espinal.

7.10.2. Límites De Dosis (Constrains) Según Fraccionamiento Utilizado En Wbrt:

	2 Gy/s	2.67 Gy/s	3.2 Gy/s
PULMÓN	V20 < 30%	V18 < 30%	V15 < 30%
	Dm < 7 Gy	Dm < 6.5 Gy	Dm < 6 Gy
CORAZÓN	V30 < 46%	V26 < 46%	V24 < 46%
	Dm < 26 Gy	Dm < 23 Gy	Dm < 21 Gy

7.10.3. Límites De Dosis (Constrains) Según Fraccionamiento Utilizado En Wbrt- Fast Forward (26 Gy)

		Media
Corazón Mama izquierda	V1,5 Gy < 15% V7 < 5%	3 Gy
Pulmones		10 Gy
Pulmón ipsilateral	V8 Gy < 15% V30 Gy > 25%	
Cualquier región fuera del PTV	V107% ≤ 2 cm ³	

7.10.4. Límites de dosis (constrains) según fraccionamiento utilizado en abpi irradiación parcial – 5 sesiones (28 Gy)

Tabla 3. Actualización de parámetros dosimétricos

	Límites de Dosis Óptimos	Límites de Dosis Aceptables
PTV	$V_{26,6} \geq 95\%$	$V_{26,6} \geq 90\%$
	$D_{max} \leq 107\%$ ($V_{30 Gy} < 2\%$)	$D_{max} \leq 112\%$ ($V_{31,36Gy} < 2\%$ PTV)
CTV Mama Ipsilateral – PTV	$V_{26,6} = 100\%$	$V_{26,6} \geq 95\%$
	$V_{15} \leq 50\%$	$V_{15} \leq 55\%$
Pulmón Ipsilateral	$V_{10} \leq 20\%$	
Pulmón Contralateral	$V_{5} \leq 10\%$	
Mama Contralateral*	$D_{max} \leq 1 Gy$	$D_{max} \leq 3 Gy$
Corazón	$V_{3} \leq 10\%$	$V_{5} \leq 10\%$

* En caso de no cumplimiento el caso deberá de ser evaluado por F.E.A.

7.11. PROTOCOLO DE VERIFICACIÓN MEDIANTE IMAGEN PORTAL (RTE3D) (35,36)

- Se realizará imagen portal los tres primeros días, con corrección “online” si el error es $> 0,5$ cm. Posteriormente se llevará a cabo una corrección “off-line” con los parámetros obtenidos.
- La imagen portal de seguimiento se hará cada cinco sesiones. Se avisará al médico si el error es > 1 cm

7.12. TOXICIDAD

- La toxicidad aguda que ocurre en mayor medida es la radiodermatitis que puede comportar un cierto disconfort para las pacientes. Las localizaciones más frecuentes y de mayor intensidad de la radiodermatitis son el surco submamario y los pliegues de la axila. La evolución habitual de esta toxicidad cutánea es eritema leve-moderado (piel enrojecida) pudiendo ir acompañado de prurito (picor), descamación seca, y en algunos casos, descamación húmeda pudiendo acompañarse de infección en casos muy raros.

- Los efectos crónicos se caracterizan por la aparición de fibrosis, hiperpigmentación, telangiectasias y pérdida de volumen de la mama irradiada.
- La irradiación de las áreas ganglionares supraclavicular y mamaria interna pueden provocar cierto grado de esofagitis o faringitis, aunque los síntomas acostumbran a ser leves y acostumbran a limitarse a unas leves molestias al tragar.
- La irradiación de las áreas ganglionares axilares puede provocar linfedema, aunque en menor porcentaje que en pacientes sometidas a linfadenectomía.
- El riesgo de cardiotoxicidad (se puede presentar como consecuencia de la irradiación mamaria izquierda y/o de la cadena mamaria interna. Presenta patología isquémica si se supera la dosis de tolerancia de la arteria coronaria descendente anterior) y neumonitis radioinducida (incidencia del 3-5% y aparece habitualmente a partir del tercer mes de tratamiento de radioterapia. El tratamiento con taxanos puede aumentar esta incidencia. Se define por la tríada de: febrícula, tos e imagen radiológica. La imagen radiológica sin clínica no se puede definir como neumonitis radionducida.) es muy infrecuente hoy en día con las nuevas tecnologías.

Para valorar la toxicidad, se utilizará la escala de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG/EORTC) (37):

Toxicidad	Escala	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Piel	RTOG/EORTC	Eritema leve. Descamación seca.	Eritema tenso y brillante. Descamación parcheada. Edema moderado.	Descamación húmeda confluyente, de pliegues. Edema con fovea.	Ulceración. Necrosis. Hemorragia.
Pulmón	RTOG/EORTC	Tos seca o disnea esfuerzo, leves.	Tos persistente que requiere antitusígenos, disnea de moderados esfuerzos.	Tos severa que no responde a antitusígenos, o disnea de mínimos esfuerzos. Evidencia clínica y radiológica de neumonitis. Puede requerir oxigenoterapia intermitente o corticoides.	Insuficiencia respiratoria severa. Requiere oxigenoterapia continua o ventilación mecánica.
Corazón	RTOG/EORTC	Cambios ECG asintomáticos o alteración pericárdica sin evidencia de otra enfermedad cardíaca.	Cambios ECG sintomáticos y hallazgos radiológicos de insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad pericárdica. No requiere	Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), angina de pecho o enfermedad pericárdica que responden al tratamiento.	ICC, angina de pecho o enfermedad pericárdica o arritmias que no responden a tratamiento quirúrgico.
Faringe/esófago	RTOG/EORTC	Hallazgo endoscópico. Mínimos síntomas. Alimentación normal. Asintomático o dolor leve que no requiere analgésicos.	Disfagia moderada u odinofagia. Puede requerir analgésicos narcóticos. Puede requerir dieta purés o líquida.	Disfagia severa y odinofagia con deshidratación o pérdida de peso > 15% del basal pretratamiento. Requiere alimentación por sonda, líquidos IV o nutrición parenteral.	Obstrucción completa, ulceración, perforación, fístula.

7.13. BIBLIOGRAFÍA:

1. 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: 1707–16.

2. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–35.
3. M.B. Amin et al (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*, Eight Edition, DOI 10.1007/978-3-319-40618-3_48.
4. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL et al. Breast conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten years result of European Organisation for Research and treatment of Cancer randomized phase III trial 10853. a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative group and EORTC radiotherapy group. *J Clin Oncol* 2006; 24:3381-7.
5. Nilsson C, The role of boost and hypofractionation as adjuvant radiotherapy in patients with DCIS: a meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol*. 2015 Jan;114(1):50-5.
6. Ciervide R, Dhage S, Guth A, et al. Five year outcome of 145 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) after accelerated breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(2): e159-164.
7. Benjamin D. Smith, MD a, *, Jennifer R. Bellon, MD b , Rachel Blitzblau, MD, PhD c , Gary Freedman, MD d , Bruce Haffty, MD e , Carol Hahn, MD et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* (2018) 8, 145-152.
8. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 29; 371(9618): 1098–1107. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7
9. Yiqing Shirley Butler-Xu MD a , Michael Marietta MD b , Amir Zahra DO c , Mindi TenNapel MBA, PhD a , Melissa Mitchell MD, PhD. The effect of breast volume on toxicity using hypofractionated regimens for early stage breast

- cancer for patients. *Advances in Radiation Oncology* (2018) xx, 1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.adro.2018.10.005>
10. Ruo Redda MG, Verna R, Guarneri A, Sannazzari GL. Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment. *Cancer Treat Rev.* 2002; 28: 5-10.
 11. Bartelink H, Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):47-56
 12. Vrieling C, Van Werkhoven E, Poortmans P et al. The impact of pathological factors on long-term local control in the EORTC boost no-boost trial. *European Cancer Congress 2015* (abstract).
 13. Dellas K, Vonthein R, Zimmer J et al. Hypofractionation with simultaneous integrated boost for early breast cancer: results of the German multicenter phase II trial (ARO-2010-01). *Strahlenther Onkol* 2014; 190(7): 646-653
 14. Giuliano AE. 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.
 15. Donker M, Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10.
 16. Poortmans PSH, Kirkove C, Budach V, et al: Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925. *Eur J Cancer* 47(suppl 2), 2013.
 17. Mitchell MP, Sharma P. The Use of Surgery and Radiotherapy as Treatment of Regional Nodes in Breast Cancer Patients. *Oncology* (Williston Park). 2018 Jun;32(6): e52-e64.
 18. Recht A , Comen E , Fine R , Fleming G , Hardenbergh P, Ho A et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology,

- American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Practical Radiation Oncology* (2016) 6, e219-e234.
19. Mitchell M, Sharma, P. The Use of Surgery and Radiotherapy as Treatment of Regional Nodes in Breast Cancer Patients. *Oncology* (Williston Park). 32(6): e52-e64.
 20. Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 1049-60.
 21. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3960-6.
 22. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 1004-9.
 23. Vaidya, J.S., 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 the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014; 383: 603–613.
 24. Correa C, Eleanor E. Harris MD, Maria Cristina Leonardi MD, Benjamin D. Smith M, Alphonse G. Taghian, Alastair M. Thompson et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Practical Radiation Oncology* (2017) 7, 73-79.
 25. Leonardi, M.C., Maisonneuve, P., Mastropasqua, M.G. et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiother Oncol*. 2013; 106: 21–27.

26. Gustavo Nader Marta, Cristiane Rufino Macedo, Heloisa de Andrade Carvalho et al. Accelerated partial irradiation for breast cancer: Systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials. *Radiotherapy and Oncology* 2015; 114: 42–49
27. Y. Belkacemi, G. Bousquet, H. Marsiglia, I. Ray-Coquard, N. Magné, Y. Malard, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70 (2008), pp. 492-500.
28. Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. *J Clin Oncol* 2000; 18:1696.
29. Gentilini O, Botteri E, Veronesi P, et al. Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance: criteria for selecting the best candidates. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3771.
30. Kauer-Dorner D, Pötter R, Resch A, et al. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. *Radiother Oncol* 2012; 102:96.
31. Murray A, Haviland JS, Wheatley DA, Sidenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial Hypofractionated breast. *The Lancet*. VOLUME 395, ISSUE 10237, P1613-1626, MAY 23, 2020
32. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2015;114:3–10. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.030. p.15
33. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:S77–85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.093

34. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong F-MS, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76: S70–6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.091.
35. Hans C.J. de Boer et al. A protocol for the reduction of systematic patient setup errors with minimal portal imaging workload. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys*. Vol. 50 No.5, pp, 1350-1365, 2001.
36. Hans C.J. de Boer et al. e-NAL. An extensión of the nal setup correction protocol for effective use of weekly follow-up measurements. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys*. Vol. 67 No.5, pp, 1586-1595, 2005.
37. Cox JD; Stetz J; Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1341-6.

ANEXO 1. PROTOCOLO SOBRE MANEJO DE LA AXILA METASTÁSICA DE CÁNCER DE MAMA

De forma práctica, podemos analizar el manejo de la axila metastásica en pacientes con cáncer de mama dividiéndolo en 5 escenarios.

1. Axila positiva por diagnóstico radiológico:

Los casos nuevos serán presentados en el comité de tumores de mama cada semana. En él, el Radiólogo responsable presentará el caso e indicará el número de adenopatías metastásicas que presenta la paciente junto a los demás datos del tumor (tamaño, grado histológico, perfil inmunohistoquímico).

En el comité de tumores se decidirá:

- Si la paciente es candidata a Tratamiento Neoadyuvante o no.
- Necesidad de realizar estudio de extensión.
- Necesidad de marcaje de las adenopatías en caso de neoadyuvancia.

a) Indicaciones de Tratamiento Neoadyuvante en axila positiva:

- Pacientes con axila positiva por tumores HER2+ o Triple Negativo.
- Pacientes con tumores Luminales B con Ki 67 >20%.
- Pacientes con AEG para recibir QT
- Pacientes que cumplan criterios de inclusión de Ensayos Clínicos en curso.

b) Necesidad de estudio de extensión en pacientes con axila positiva:

- Pacientes con afectación ganglionar múltiple (5 adenopatías)
- Perfiles moleculares no respondedores (CDI Luminales A y Luminales B con Ki67 20% ó CLI) con afectación ganglionar múltiple.
- Tumores voluminosos, ulcerados con axila metástasica múltiple

- Afectación de cadena ganglionar de la mamaria interna
- Afectación ganglionar supraclavicular
- Sintomatología sospechosa de enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico.

En estos casos, el estudio de extensión debe priorizarse y solicitarse desde el momento del diagnóstico, de manera que sean presentadas en el Comité de tumores con el estudio completo.

Aquellas pacientes con axila metastásica y con Estadio IV en estudio de extensión, serán valoradas por Oncología Médica para tratamiento por su parte como enfermedad diseminada.

Las pacientes con enfermedad localmente avanzada no candidatas a neoadyuvancia y con finalidad curativa serán derivadas a Cirugía de Mama.

c) Marcaje de adenopatías previo a neoadyuvancia:

En caso de que la paciente pueda beneficiarse de tratamiento neoadyuvante, deberá decidirse en el Comité de tumores en qué casos se realizará BSGC en caso de respuesta ganglionar axilar. Estos casos requerirán un marcaje ganglionar axilar previo al tratamiento neoadyuvante que permita un seguimiento preciso de las adenopatías inicialmente afectadas.

- Los **criterios para la realización de BSGC tras neoadyuvancia** se resumen a continuación:
 - Número de adenopatías metastásicas 3 en el momento del diagnóstico.
 - Respuesta radiológica axilar completa evidenciada mediante ecografía tras la administración del último ciclo de quimioterapia neoadyuvante, independientemente de la respuesta del tumor primario.
 - Será imprescindible el marcaje de las adenopatías previo al tratamiento neoadyuvante. En caso contrario, aun evidenciándose respuesta radiológica completa, se debatirá en Comité de tumores el plan de actuación.

- Se marcarán tanto las adenopatías con biopsia de malignidad confirmada como aquellas sospechosas ecográficamente no biopsiadas. Siempre se dejará constancia en el informe radiológico del número de adenopatías biopsiadas y marcadas.
- El método de marcaje se realizará mediante el empleo de semillas radiactivas de I^{125} .
- Las pacientes con axila metastásica que no cumplan los criterios de tratamiento neoadyuvante ni los de BSGC tras neoadyuvancia, serán propuestas para realizar linfadenectomía axilar.

Marcaje con semillas de I^{125}

En la web del hospital puede consultarse el Procedimiento Operativo Estandarizado (POE 069 Marcaje y recuperación de adenopatías axilares con semillas de I^{125} en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia neoadyuvante por cáncer de mama) donde se explica de forma más detallada.

- El protocolo del marcaje y recuperación con semillas de I^{125} se resume a continuación:
 - Se emplearán semillas decaídas de I^{125} conservadas en la gammateca de Radiofísica del hospital. Preferiblemente, se emplearán las menos decaídas y más próximas a los 40 días mínimos exigidos por el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN), ya que deben mantener actividad hasta la fecha de la intervención.
 - El tiempo para realizar el marcaje no debería demorarse más de 2 semanas desde la presentación del caso en Comité de tumores, fecha en la que la paciente debe haber sido valorada en consulta de Oncología para iniciar el tratamiento.
 - Las semillas serán desinfectadas antes de utilizarlas para este fin y no serán manipuladas hasta el momento del marcaje de la paciente. Esta manipulación consistirá en el montaje de las mismas en la aguja de inyección, que se realizará

en la unidad de radiodiagnóstico de mama, debiéndose mantener las condiciones de asepsia.

- Se realizará en la Unidad de Radiodiagnóstico de Mama por Radiólogos entrenados y siempre en presencia de un facultativo de radiofísica.
 - Se aportará información oral y escrita a pacientes y familiares sobre el procedimiento de marcaje y la seguridad del mismo.
 - Una vez marcadas las adenopatías, se realizará control radiológico.
- Tras completar el tratamiento neoadyuvante, se procederá a la intervención sobre el tumor primario en mama y la cirugía axilar. Existen tres posibilidades una vez finalizado el tratamiento neoadyuvante:

*** Respuesta radiológica completa:**

- En caso de respuesta radiológica axilar completa con 1 o 2 adenopatías marcadas preneoadyuvancia, se realizará Recuperación de las adenopatías marcadas y BSGC según los resultados de la linfogammagrafía realizada el día previo a la intervención.
- En los casos en los que se hubiesen marcado 3 adenopatías axilares previo al tratamiento neoadyuvante, se realizará sólo recuperación de las adenopatías marcadas, sin realizar más procedimientos que añadan más morbilidad y permitiendo obtener una muestra ganglionar suficiente para analizar y extraer conclusiones.
- El Médico Nuclear deberá identificar si las adenopatías marcadas se corresponden con los ganglios centinela que muestre la linfogammagrafía axilar con Tecnecio (Tcm99). En caso de que no coincidan, se realizará doble rastreo axilar con la sonda detectora.
- Las adenopatías marcadas con semillas que se extraigan se someterán a control radiológico para confirmar que contienen la semilla correspondiente.

- Los ganglios no marcados previamente y que muestren captación en linfogammagrafía también serán extraídos como ganglios centinelas (GC).

* **Ausencia de respuesta o respuesta radiológica parcial axilar:**

- Se realizará linfadenectomía axilar completa, siempre en presencia de Medicina Nuclear.
- Se realizará comprobación radiológica intraoperatoria a la pieza de linfadenectomía para garantizar que se han extraído todas las semillas.
- En caso de que en la comprobación radiológica no se localice alguna de las semillas, el Médico Nuclear realizará rastreo de la axila para comprobar que se hayan extraído todas.
- Los ganglios marcados deben ser independizados de la pieza de linfadenectomía con la finalidad de que sean analizados de forma independiente.
- El análisis anatomopatológico de las adenopatías extraídas (centinelas y marcadas con semillas), se realizará de forma intraoperatoria.

* **Progresión de la enfermedad hacia el desarrollo de metástasis a distancia.**

- En este supuesto, si por parte Oncología y una vez presentado el caso en el Comité de tumores, no se considera que la cirugía aporte beneficio alguno en la evolución de la enfermedad, no se procederá a la recuperación de las semillas. Este caso no supone ninguna traba para el desarrollo del procedimiento al no suponer ningún riesgo de alerta de seguridad, pues la actividad de las semillas seguirá decayendo hasta hacerse nula sin riesgo de sobreexposición para la paciente ni para su entorno.

2. Indicaciones de estudio ganglionar axilar intraoperatorio vs diferido:

- Las pacientes con axila ecográficamente negativa serán candidatas para realizar la técnica de BSGC. El estudio anatomopatológico del ganglio centinela puede realizarse de forma intraoperatoria o tras inclusión en parafina de forma diferida.

- Según la probabilidad de que sea necesario practicar linfadenectomía axilar las indicaciones del análisis intraoperatorio del ganglio centinela pueden reducirse. Desde el año 2013, en la Unidad de Mama de Córdoba hemos adoptado los criterios del estudio *ACOSOG Z0011* y tras analizar los resultados propios hemos elevado los umbrales para la realización de linfadenectomía. En base a ello, hemos reducido el número de biopsias intraoperatorias con una baja tasa de reintervenciones (<5%).

a) Indicaciones de estudio intraoperatorio:

- Todas las pacientes sometidas a mastectomía con axila ecográficamente negativa (tumores infiltrantes o carcinoma in situ).
- Tumores infiltrantes con tamaño >3cm con axila ecográficamente negativa (incluidos, tumores con IHQ de Triple Negativo).
- Tumores con respuesta radiológica completa, pero con tamaño superior a 3cm previo a neoadyuvancia y axila de inicio ecográficamente negativa.
- Axila positiva previa a neoadyuvancia y negativización posterior en los supuestos que cumplieran criterios de BSGC tras neoadyuvancia independientemente del tamaño tumoral inicial.
- Tumores con tamaño de 3cm sin respuesta a quimioterapia neoadyuvante, aunque la axila fuese inicialmente negativa.

b) Indicaciones de estudio ganglionar axilar en diferido:

- Tumores infiltrantes con tamaño 3cm con axila ecográficamente negativa
- Carcinoma in situ (Cis) con indicación de BSGC y no sometidas a mastectomía.

3. Decisión intraoperatoria:

El estudio intraoperatorio se realizará mediante el sistema OSNA o mediante estudio histológico.

Se prefiere el sistema OSNA (one-step nucleic acid amplification) en los casos de tumores lobulillares infiltrantes y los casos que han recibido quimioterapia neoadyuvante, por la mayor posibilidad de falsos negativos.

Una vez seleccionados los casos en los que se realizará estudio intraoperatorio de las adenopatías, encontramos 2 grupos:

a) En caso de **axila ecográficamente negativa de inicio**, con resultado intraoperatorio de **MACROMETÁSTASIS** (>2mm ó >5.000 copias) en alguno de los GC estudiados de forma intraoperatoria, se completará la linfadenectomía axilar hasta los niveles I y II de Berg.

* En caso de **MICROMETÁSTASIS** (0,2-2mm ó >200 células tumorales ó 250 y <5.000 copias) ó **CÉLULAS TUMORALES AISLADAS** (<0,2mm ó <200 células ó 100-250 copias), no se procederá a realizar linfadenectomía.

b) **Tras neoadyuvancia con axila positiva de inicio**: Los estudios ACOSOG Z1071 y SENTINA han demostrado que la tasa de falsos negativos en la BSGC tras neoadyuvancia se reducen a <10% cuando se consigue aislar 3GC.

* En caso de persistencia de enfermedad ganglionar axilar como **MACROMETÁSTASIS**, se procederá a completar la linfadenectomía axilar.

* El manejo de la persistencia de enfermedad en forma de **MICROMETÁSTASIS** o **CÉLULAS TUMORALES AISLADAS** es más controvertido. Aunque las guías recomiendan completar linfadenectomía ante cualquier forma de persistencia de enfermedad ganglionar, algunos estudios cuestionan que se esté sobretratando a estas pacientes alegando que la supervivencia no se ve afectada y se equipara a las pyN0. * En caso de persistencia de enfermedad en forma de micrometástasis en 3 o más adenopatías extraídas en pacientes con perfil de alto riesgo (pacientes premenopáusicas, perfil molecular triple negativo o HER2 positivo, Ki 67>14%, repuesta parcial del tumor

primario, invasión linfovascular), se procederá a completar la linfadenectomía axilar.

* La ausencia de drenaje linfático en la linfogammagrafía axilar en pacientes con axila positiva de inicio, será indicación de linfadenectomía al no poder descartarse el bloqueo linfático axilar por causa tumoral.

Extensión de la linfadenectomía:

* Se considera suficiente la inclusión de los ganglios linfáticos situados en los niveles I y II de Berg y el lipoma de Prats.

* Se realizará siempre preservación neurovascular del nervio Torácico Largo y paquete vasculonervioso del músculo Dorsal Ancho.

* Las piezas de linfadenectomía deben incluir 8-10 ganglios linfáticos como mínimo.

* En los casos en los que durante la disección axilar se evidencien adenopatías macroscópicamente sospechosas que se extiendan a nivel III de Berg, se completará la linfadenectomía incluyendo dicho nivel.

4. Axila positiva tras estudio diferido de los ganglios fijados en parafina.

Tras presentación del caso en Comité de tumores, las opciones disponibles serán:

a. Completar linfadenectomía:

En los casos en los que el análisis de los ganglios centinela se realiza en estudio diferido tras inclusión en parafina, será necesario reintervenir a las pacientes para completar linfadenectomía en aquellos casos que no cumplan los criterios del ACOSOG Z0011 adaptados a nuestra unidad:

- Tamaño tumoral en AP definitiva que excede los 3cm y se hayan aislado más de 2 Ganglios Centinela afectados con macrometástasis.
- Afectación extracapsular ganglionar extensa. Los casos con afectación extracapsular focal serán valorados en Comité de tumores, pudiendo obviarse la linfadenectomía en pacientes con perfiles de bajo riesgo y en los que se haya

realizado un muestreo adecuado con al menos 3 adenopatías estudiadas y no más de 2 con macrometástasis.

- Macro o micrometástasis en algún ganglio no centinela aislado.
- Pueden presentarse otras situaciones que deberán debatirse en Comité de tumores para tomar la decisión de linfadenectomía frente a seguimiento:
 - o Presencia de 2 macrometástasis en un mismo ganglio centinela y otra macrometástasis en un segundo ganglio centinela.
 - o Presencia de 2 ganglios centinela con macrometástasis y un tercer ganglio centinela con micrometástasis.
- La persistencia de enfermedad ganglionar axilar tras neoadyuvancia, en pacientes con axila positiva de inicio, que haya sido evidenciada en estudio diferido en parafina es un tema controvertido que también deberá analizarse y debatirse en Comité de tumores.
 - o Si se trata de macrometástasis, la indicación será de completar linfadenectomía axilar.
 - o En caso de micrometástasis o células tumorales aisladas, la indicación de linfadenectomía o seguimiento ecográfico axilar dependerá del tipo de tumor, perfil molecular, afectación ganglionar inicial y patrón de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.
- A la hora de valorar el riesgo de afectación metastásica ganglionar más allá de los ganglios centinela extraídos, se considerarán los siguientes parámetros para definir perfiles de bajo riesgo. Las pacientes que cumplan estos criterios sumados a los del ACOSOG Z0011, podrían beneficiarse de seguimiento ecográfico axilar sin completar linfadenectomía:
 - Estatus posmenopáusico
 - Grado histológico 1 ó 2
 - Tamaño tumoral <3cm
 - Ausencia de invasión linfovascular
 - RE y RP +

- HER2 –
- Ki 67 ≤ 14%

Todas las pacientes sometidas a linfadenectomía serán derivadas a consulta de Rehabilitación donde recibirán formación para la prevención del linfedema. Además, desde la planta de hospitalización de Cirugía y en la sala de curas de enfermería de Cirugía de mama, se proporcionará material informativo sobre ejercicios de rehabilitación.

b. Seguimiento axilar ecográfico en pacientes con axila positiva sin linfadenectomía:

La linfadenectomía puede añadir morbilidad importante a las pacientes por lo que cada vez se tiende más a evitarla. La aplicación de los criterios anteriormente expuestos para evitar linfadenectomía hace necesario el control axilar mediante ecografía y exploración clínica semestral para detectar posibles recidivas ganglionares de forma temprana.

- Se realizará una primera ecografía axilar a los 6 meses de la cirugía.
- A continuación, se realizarán controles ecográficos axilares semestrales hasta completar 2 años de seguimiento.
- Este control axilar será solicitado desde la consulta de Cirugía y se completará con examen físico.
- Trascorridos 2 años, se procederá al alta del seguimiento axilar, continuando el protocolo normal de seguimiento por parte de Oncología Médica y Radioterapia.

5. Tratamientos adyuvantes en axila positiva

a. Axila positiva en pacientes que han sido tratadas con Radioterapia Intraoperatoria:

Las pacientes tratadas con Radioterapia intraoperatoria (RIO), por definición son pacientes de bajo riesgo con tumores de tamaño inferior a 3cm y axila

ecográficamente negativa, por lo que el análisis de los ganglios centinela se realiza en diferido.

Las indicaciones para completar linfadenectomía continúan siendo las mismas que para la cirugía conservadora, sin que la radioterapia intraoperatoria constituya un criterio de exclusión para beneficiar a estas pacientes del manejo no operatorio de la axila positiva hasta 3 ganglios.

Así, las pacientes tratadas con RIO que presenten algún tipo de afectación ganglionar axilar, recibirán tratamiento complementario con Radioterapia externa siguiendo las mismas indicaciones que para las pacientes que no hayan recibido RIO.

c. **Indicaciones de RT externa por axila positiva.** (Ver protocolo de Radioterapia)

d. **Indicaciones de QT adyuvante por axila positiva.** (Ver protocolo de Oncología)

e. **Indicaciones de plataforma genómica por axila positiva.** (Ver protocolo de Oncología)

i. **Situaciones especiales con axila positiva:**

1. Cáncer de mama oculto: estará indicado realizar linfadenectomía con posterior administración de radioterapia sobre la mama y cadenas ganglionares ipsilaterales.

No existe indicación de realizar ningún tipo de cirugía en la mama.

Posteriormente se administrará tratamiento sistémico adyuvante.

2. Recaída locorregional: consistente en la reaparición de la enfermedad a nivel ganglionar axilar, supraclavicular y/o mamaria interna, pero sin afectación metastásica a distancia.

En caso de recaída ganglionar axilar, la indicación será completar linfadenectomía y valorar la administración de radioterapia axilar y en región supraclavicular si no la

recibieron previamente. En caso de irradiación previa, la decisión de volver a administrar radioterapia deberá ser valorada y analizada con precisión por parte de Oncología Radioterápica.

De igual manera, se considerará el tratamiento adyuvante sistémico.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Goudreau S H, Joseph Jp, Seiler SJ. Preoperative Radioactive Seed Localization for Nonpalpable Breast Lesions: Technique, Pitfalls, and Solutions. *RadioGraphics*. 2015; 35(5):1319-1334.
2. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node- positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective Multicenter Validation Study. *Clin Breast Cancer*. 2017 Aug;17(5):399-402. doi: 10.1016/j.clbc.2017.04.006. Epub 2017 Apr 19.
3. Green M., Neamonitou F., Vidya R. Conservative Management of Positive Axilla After Neoadjuvant Systemic Therapy—The Need for, and Review of, Techniques Used for Lymph Node Localization. *Clinical Breast Cancer*. 2018 Oct;18(5): 739 -742.
4. Giuliano A., McCall L., Betisch P., Withworth P., Blumencranz P., Leitch M., et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg*, 2010 Sep; 252(3):426-433.
5. Giuliano A., Hunt K., Ballman K., Beitsch P., Whitworth P., Blumencranz P., et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases. *JAMA*. 2011 Feb9; 305(6):569-575.
6. Caudle A, Hunt K, Kuerer H, Meric F, Lucci A, Bedrosian I, et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the

- American college of surgeons oncology group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:2407–12.
7. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goetz M, Goldstein LJ, Hudis CA, Isakoff SJ, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Moran M, Patel SA, Pierce LJ, Reed EC, Salerno KE, Schwartzberg LS, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Telli M, Ward JH, Shead DA, Kumar R. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Mar; 14(3):324-54.
 8. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Kuerer HM, Bowling M, Flippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB, McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Petross HT, Haffty BG, Buchholz TA, Nelson H, Hunt KK, Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9; 310(14):1455-61.
 9. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun; 14(7):609-18.
 10. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, Meterissian S, Arnaout A, Brackstone M, McCready DR, Karp SE, Trop I, Lisbona A, Wright FC, Younan RJ, Provencher L, Patocskai E, Omeroglu A, Robidoux A. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive Breast cancer: the SN FNAC Study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20; 33(3):258-64.
 11. Van Nijnatten TJ, Simons JM, Moosdorff M, et al. Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive

breast cancer patients: isolated tumor cells and micrometastases carry a better prognosis than macrometastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(1):159–166. doi:10.1007/s10549-017-4157-0.

12. Rubio IT. Sentinel lymph node metastasis after neoadjuvant treatment in breast cancer: Any size matters? *World J Clin Oncol.* 2015;6(6):202–206. doi:10.5306/wjco.v6.i6.202.
13. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):549–555. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4163.
14. Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3467–3474. doi:10.1245/s10434-016-5246-8.

ANEXO 2. CLASIFICACIÓN TNM MAMA (AJCC 8ª Ed.)

DEFINITIONS OF AJCC TNM

Definition of primary tumor (T) - Clínical and Pathological

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

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

Definition of Regional Lymph Nodes - Clinical (cN)

cN Category	cN Criteria
cNX*	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
cN1	Metastases to movable ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s)
cN1mi**	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
cN2	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN2a	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement; or in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s).
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

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

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

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

Definition of Regional Lymph Nodes - Pathological (pN)

pN Category	pN Criteria
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1–3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1–3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases

pN2a	Metastases in 4–9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (Level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive Level I, II axillary lymph nodes; or in more than three axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (Level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

Note: (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel node biopsy or FNA/core needle biopsy respectively, with NO further resection of nodes

Definition of Distant Metastasis (M)

M Category	M Criteria
M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases*
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or deposits no larger than 0.2 mm detected microscopically or techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional nodal tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
cM1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means
pM1	Any histologically proven metastases in distant organs; or if in non-regional nodes, metastases greater than 0.2 mm

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

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

Notes:

1. T1 includes T1mi.
2. T0 and T1 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged as Stage IB.
3. T2, T3, and T4 tumors with nodal micrometastases (N1mi) are staged using the N1 category.
4. M0 includes M0(i+).
5. The designation pM0 is not valid; any M0 is clinical.
6. If a patient presents with M1 disease prior to neoadjuvant systemic therapy, the stage is Stage IV and remains Stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
7. Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided the studies are performed within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression, and provided the patient has not received neoadjuvant therapy.
8. Staging following neoadjuvant therapy is denoted with a "yc" or "yp" prefix to the T and N classification. There is no anatomic stage group assigned if there is a complete pathological response (pCR) to neoadjuvant therapy, for example, ypT0ypN0cM0.

AJCC Anatomic Stage Groups

The Anatomic Stage Group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available.

Cancer registries in the U.S. must use the Clinical and Pathological Prognostic stage Group tables for case reporting.