

PREVENCIÓN Y SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA, SEGÚN CATEGORIZACIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y NIVEL DE ATENCIÓN

FOLLOW UP AND PREVENTION STRATEGIES OF BREAST CANCER ACCORDING TO RISK CATEGORIES

DRA. MARÍA EUGENIA BRAVO M. (1), DR. OCTAVIO PERALTA M. (1), DRA. PAULINA NEIRA V. (2), DRA. LAURA ITRIAGO G. (3)

1. Centro Integral de la Mama. Departamento de Cirugía.
2. Imágenes de la Mama. Departamento de Diagnóstico por Imágenes.
3. Departamento de Oncología.

Email: mebravom@gmail.com

RESUMEN

Se analizan los factores de riesgo de cáncer de mama agrupándolos en categorías según su nivel de riesgo. Se establecen categorías de riesgo; la categoría 1 corresponde al riesgo de la población general, la categoría 2 a riesgo moderado (hasta 2 veces el riesgo), la categoría 3 a alto riesgo (más de 2 a 10 veces el riesgo) y la categoría 4 a altísimo riesgo de desarrollar cáncer de mama (más de 10 veces). Se establecen recomendaciones de vigilancia y seguimiento a las mujeres según su categoría de riesgo. Se analiza el tamizaje con mamografía con sus controversias en relación a la edad de comienzo, destacando sus beneficios y sus daños. Se sugieren recomendaciones de prevención que incluye cambios del estilo de vida, diferentes tamizajes, quimioprevención, estudio genético, consejo genético y cirugías de reducción de riesgo. Se define la prevención terciaria para los sobrevivientes de cáncer de mama con recomendaciones de seguimiento, prevención de recurrencias, detección de segundos cánceres y manejo de complicaciones tardías de los tratamientos. Se concluye que es posible distinguir grupos de mujeres de alto riesgo de cáncer de mama y elaborar estrategias de prevención y seguimiento que permitan disminuir el riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro.

Palabras clave: Cáncer mama, alto riesgo, seguimiento, prevención.

SUMMARY

Breast cancer risk factors are analyzed and classified in categories according to their risk level. Four categories are described: Category 1 corresponds to the general population risk, Category 2 to moderate risk (up to 2 times the risk), Category 3 to high risk (2 to 10 times the risk) and Category 4 corresponds to very high risk of developing breast cancer (more than 10 times). Follow-up and surveillance recommendations are established according to the risk category. Screening with mammography is analyzed considering their controversy, benefits and damages. Recommendations in terms of prevention are suggested that includes changes in life-style, several screening methods for breast cancer, chemoprevention, genetic assessment, genetic counsel and a variety of surgical risk-reduction options. Third prevention is described for breast cancer survivors with follow up and prevention recommendations as well as the management of late complications of treatments. In conclusion, it is possible to identify groups of women at high risk of breast cancer and carry out prevention strategies to reduce the risk of developing breast cancer.

Key words: High risk of breast cancer, follow up, prevention.

INTRODUCCIÓN

FACTORES DE RIESGO. VIGILANCIA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN NIVEL DE RIESGO.

Se han identificado diversos factores de riesgo que pueden estar presente en mujeres sanas, pero que las hacen aumentar su probabilidad de presentar la enfermedad. La ventaja de conocer estos factores, es la posibilidad de conocer grupos de mujeres de alto riesgo, cuantificarlo, clasificarlas según su nivel de riesgo y con ello elaborar estrategias de prevención que permitan disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en el futuro. Para mejor comprensión de este tema, agruparemos a las mujeres en 4 categorías de riesgo de cáncer de mama, de menor a mayor, para luego, según la evidencia científica actualmente existente, recomendar la mejor estrategia de vigilancia y prevención según su categoría de riesgo (1).

CATEGORÍAS DE RIESGO

Categoría 1: Riesgo de cáncer de mama de la población general. Esta categoría agrupa a la población general sin factores de riesgo conocidos. El riesgo variará según la edad de cada mujer. A los 30 años, el riesgo de cáncer de mama es menor de 0.5%; a los 50 años el riesgo llega a 2%, y, a los 70 años el riesgo alcanza a 7% (1, 2). Esta categoría de mujeres puede ser útil para comparar y medir el riesgo de las otras categorías que se analizan más adelante.

Categoría 2: Riesgo moderado de cáncer de mama. Está constituida por mujeres que tienen un aumento de hasta dos veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama (Riesgo relativo 1.2 - 2.0). En ellas existe uno o más factores de riesgo denominados "menores". A continuación se resumen los principales factores de riesgo menores:

Edad. Es el factor aislado más importante en el riesgo de cáncer de mama (3, 4). A mayor edad mayor riesgo. A partir de los 60 años se considera factor de riesgo para cáncer de mama (1).

Factores Reproductivos. Existe correlación entre la duración de la vida menstrual y reproductiva de la mujer con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, probablemente relacionado con mayor exposición a hormonas esteroidales (1-3). Aumentan levemente el riesgo de cáncer de mama la menarca precoz, menopausia tardía, la nuliparidad y el primer parto tardío después de los 30 años. Disminuyen el riesgo la menarca tardía, menopausia precoz, primer parto antes de los 25 años y lactancia prolongada.

Enfermedades mamarias benignas proliferativas sin atipias. Biopsias mamarias previas que informen lesiones proliferativas que incluyan tumores papilares, cicatriz radiada e hiperplasias ductales sin atipias constituyen también los llamados factores de riesgo menores (4).

Terapia de Reemplazo Hormonal en la menopausia. Después de años de debate, los estudios han concluido que el eventual aumento del

riesgo de cáncer de mama con el uso de estos tratamientos va a depender del tipo de preparado usado, en especial del tipo de progestina empleado en cada formulación. Por lo tanto, si una mujer necesita tratamiento hormonal en la menopausia, puede usarlo sin riesgo, siempre que esté indicado correctamente, en la dosis correcta y por el tiempo adecuado (5, 6).

Involución mamaria incompleta. Involución mamaria es la disminución en número y tamaño de las unidades ducto-lobulillares terminales. Es un fenómeno fisiológico a través de los años de la mujer. Se ha demostrado que, si no existe involución o la involución es incompleta, habría aumento del riesgo de cáncer de mama. La falta de involución mamaria en la postmenopausia se asocia clínicamente con mamas densas en el examen mamográfico (7).

Sobrepeso después de la menopausia. El mayor riesgo se debe a la mayor aromatización de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo, los que actúan sobre la mama. Un índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 21 eleva su riesgo en alrededor de 20% (1, 8-10).

Alcohol. El consumo de alcohol se asocia con moderado aumento del riesgo de cáncer de mama que depende del tiempo de consumo y de la dosis ingerida. Sobre 8 gramos diarios de alcohol (2 copas de vino) comienza a elevarse el riesgo. Sobre 12 gramos diarios el riesgo se eleva al doble (2, 11).

Mayor densidad mamográfica. Aquellas mujeres cuya mamografía indica aumento de la densidad mamaria tendrían mayor riesgo, que depende del grado de aumento y extensión de la densidad. No está aclarado la causa exacta de esta asociación, probablemente la mayor densidad radiológica representa a tejido mamario con mayor proliferación de sus estructuras y menos involucionado (12).

SEGUIMIENTO O VIGILANCIA A MUJERES EN CATEGORÍAS 1 Y 2

Para estas mujeres, que constituyen la gran mayoría de la población, se sugieren las siguientes recomendaciones aprobadas en la III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama en agosto del año 2009 (1, 2).

1. Modificaciones del Estilo de Vida. Lo que ha demostrado algún efecto en disminuir el riesgo de cáncer de mama es evitar o combatir el sobrepeso, en especial en mujeres postmenopáusicas; disminuir o evitar el consumo de alcohol y el aumento de la actividad física con ejercicios físicos programados en forma regular y continua. Con relación a la dieta ideal, la sugerencia es dietas balanceadas con aumento de ingesta de vegetales y frutas pero la evidencia científica aún no es concluyente (3, 8-14). Esta recomendación es común a todas las categorías de riesgo.

2. Autoexamen mamario. La evidencia sobre la eficacia del autoexamen es limitada. Los estudios randomizados no demuestran

impacto en reducir la mortalidad por cáncer de mama. Por ello, el autoexamen debe considerarse más bien un complemento que un sustituto de la mamografía o del examen físico mamario por personal entrenado. En caso de ser recomendado, debe enseñarse y practicarse cuidadosamente a partir de los 40 años de edad. Antes tiene riesgo de falsos positivos (1, 2).

3. Examen clínico mamario anual realizado por profesional entrenado a partir de los 40 años.

4. Tamizaje con mamografía. El término tamizaje (*screening*) se refiere a examinar un grupo poblacional con el fin de detectar una enfermedad inicial subclínica. En el caso del tamizaje con mamografía, el propósito final es disminuir las muertes debido a cáncer mamario detectando la enfermedad en forma precoz, cuando el tratamiento es más efectivo y menos dañino. Un tamizaje (*screening*) mamográfico incluye dos imágenes de rayos X de cada mama, una cráneo caudal y la otra mediolateral oblicua. Este tamizaje, al igual que todos los otros, comporta tanto beneficios como perjuicios (daños). La *American Cancer Society* (15) y la NCCN (16) recomiendan tamizaje con mamografía para las mujeres desde la edad de 40 años. Esta recomendación es apoyada por la mayoría de los médicos especialistas, a pesar de que persisten controversias sobre los beneficios y riesgos en algunos grupos de edad. El beneficio en relación a la disminución de la mortalidad por cáncer de mama con el tamizaje con mamografía se ha demostrado en los estudios clínicos randomizados y sus meta-análisis. La revisión sistemática Cochrane (17) que incluye siete ensayos aleatorios, demostró un RR 0,81 (IC 95% 0,67 a 0,83), es decir una disminución de un 19% de la mortalidad por cáncer de mama a los 13 años de seguimiento.

Una de las controversias surgidas con el tamizaje con mamografía se refiere a la edad de comienzo. La misma revisión sistemática Cochrane antes mencionada y la de Nelson (18) muestran que el beneficio de disminución de la mortalidad en el grupo de mujeres en la década de los 40 es muy similar a la de las mujeres mayores, con un RR de 0,84 (0,73-0,96) en el primer estudio y de 0,85 (0,75-0,96). La diferencia entre los grupos de edad antes mencionados, se encuentra en el beneficio absoluto del tamizaje con mamografía, ya que como podemos ver en la Tabla 1 del meta-análisis de Nelson al haber una menor incidencia de cáncer de mama en la década de los 40 con respecto a la década de los 50, el NNI (número necesario a intervenir o tamizar) para prevenir una muerte por cáncer de mama es mayor.

Además de los estudios clínicos randomizados se han publicado estudios observacionales con los resultados a largo plazo de los programas de tamizaje, con un beneficio de disminución de mortalidad mayor que alcanza a un 31% (19). En teoría los estudios clínicos randomizados subestiman el beneficio del tamizaje con mamografía por el "análisis de la intención de tratar", es decir analizan la reducción de mortalidad entre las mujeres asignadas al grupo invitado, más que al grupo que realmente asistió al tamizaje, pero por otro lado los

estudios observacionales son propensos a sufrir sesgos que pueden aumentar el beneficio como los sesgos de autoselección y de duración y el sobrediagnóstico.

Otro beneficio de detectar un cáncer de mama pequeño con el tamizaje con mamografía incluye un tratamiento menos agresivo y menor posibilidad de recurrencia, que también deben ser informados a las mujeres.

Los perjuicios o daños del tamizaje son la exposición a radiación, las experiencias adversas con la mamografía que son comunes y transitorias y se ha visto que no afectan la práctica del tamizaje, las imágenes adicionales y los falsos positivos, estos últimos más comunes en las mujeres jóvenes. Hay un daño del tamizaje con mamografía, que también existe con los tamizajes de otros cánceres como el de próstata y pulmón, llamado sobrediagnóstico, que ha sido analizado y cobrado mayor importancia en los últimos años. El sobrediagnóstico se refiere a los cánceres que si no hubiesen sido detectados por el tamizaje con mamografía nunca causarían síntomas o muerte; por lo tanto innecesariamente diagnosticados y tratados. La evidencia de que existe el sobrediagnóstico viene de los mismos estudios clínicos randomizados que demostraron su beneficio en disminución de mortalidad. El número de cánceres que se desarrolla en el tiempo en el grupo tamizado con mamografía y el grupo control debería ser el mismo, ya que inicialmente debería haber más mujeres con cáncer en el grupo con mamografía y con el tiempo crecen los tumores en el grupo control y se detectan clínicamente, pero lo que se ha visto es que en el grupo intervenido permanece más alta la incidencia pasados muchos años; esta diferencia en la incidencia sería sobrediagnóstico. En los seguimientos de los programas de tamizaje, como el de EE.UU., también se ha evidenciado un aumento de la incidencia de cánceres en estadio precoz (CDIS y enfermedad localizada), pero este aumento no se ha correlacionado con una disminución de la enfermedad en etapa avanzada de magnitud similar. Este desbalance también sugiere un sobrediagnóstico (20).

La estimación de la magnitud del sobrediagnóstico difiere según los métodos elegidos o estudios incluidos, publicándose cifras que van en promedio desde 10 a 30% (20, 21).

En resumen en relación al balance beneficio/daño del tamizaje con mamografía la mayor parte de la comunidad científica apoya la recomendación de que las mujeres se adhieran a un esquema de mamografías regulares, pero también hay consenso en que los médicos deben informar a sus pacientes sobre los beneficios y daños demostrados con el tamizaje con mamografía ya que diferentes mujeres los pueden interpretar de distinta manera y decidir si optan o no por el tamizaje.

También permanece la controversia de si la mamografía debe hacerse anualmente o cada dos años. La ACS y NCCN recomiendan que se haga anualmente, mientras que la *Preventive Service Task Force* de los EE.UU., recomienda que se realice cada dos años (22). De todos

modos los estudios muestran que el mayor beneficio en disminución de la mortalidad ocurre cuando se hace en forma anual (23).

Existe limitada información sobre el tamizaje en las mujeres mayores, debido a que la mayoría de los estudios clínicos tuvieron como edad de corte los 65 o 70 años. De todos modos considerando la alta incidencia de cáncer de mama en la población mayor, las recomendaciones son las mismas que en las mujeres de 40 y más años. La decisión de terminar el tamizaje regular debe ser individualizado en el contexto del estado de salud y longevidad estimada de cada mujer.

Hay algunos aspectos técnicos de la mamografía que se deben considerar, ya que afectarán la calidad del tamizaje.

Si bien la sensibilidad total reportada de la mamografía de tamizaje es de aproximadamente 75%, esta disminuye a 50% si el patrón mamario es heterogéneamente denso o extremadamente heterogéneo (24).

Basándose en estudios de rendimiento diagnóstico se recomienda considerar la ecografía mamaria como complemento a la mamografía de tamizaje, en especial en las mujeres con mamas densas y de riesgo de cáncer mamario aumentado, ya que aumenta la detección de cánceres en estadio inicial y disminuye el número de cánceres de intervalo (24, 25).

El uso de mamografía digital en comparación a la mamografía convencional demostró, en un estudio de 49.528 mujeres, mayor exactitud en el grupo de mujeres jóvenes y en las mujeres con mamas densas (26). En otro estudio de mujeres entre 45 y 69 años aleatorizadas a mamografía digital o convencional, la técnica convencional mostró mayor detección de cáncer mamario (27). Por último para mitigar el efecto de los falsos positivos y mejorar la exactitud de la mamografía se recomienda referir a un centro con tecnólogos y radiólogos especializados y en el que se realicen procedimientos de biopsia percutánea. El centro además debe estar organizado para disminuir la ansiedad en las mujeres que se realizan tamizaje con mamografía, es decir con la coordinación adecuada para disminuir el tiempo de espera y la tasa de rellamados.

Categoría 3: Alto Riesgo de cáncer de mama. Esta categoría incluye mujeres que tienen 3 a 10 veces más riesgo que la población general de desarrollar cáncer de mama durante su vida (2, 3, 4). Considera los siguientes grupos de mujeres:

1. Historia familiar de cáncer de mama que incluya dos o más parientes de primer grado con cáncer sin mutaciones demostradas. Desde el punto de vista de factores de herencia, 66% de los cánceres de mama diagnosticados son de tipo esporádico, es decir, sin antecedentes familiares, al menos durante las dos últimas generaciones. 29% son de tipo familiar, asociado con historia familiar de cáncer mamario que incluye uno o más parientes de primero o segundo grado. Sólo 5% a 10% de los cánceres de mama corresponden al llamado cáncer de tipo hereditario debido a

mutaciones de determinados genes (1, 2, 28-30). En el cáncer de tipo familiar, el riesgo aumenta en presencia de antecedentes de cáncer de mama en hermanas, madre, abuelas, tías y primas, en especial si se ha desarrollado antes de la menopausia y ha sido bilateral. El riesgo se eleva mientras mayor sea el número de familiares afectados, como también mientras menor es la edad del pariente en el momento del diagnóstico (31). El cáncer de mama familiar se debe probablemente a interacción de factores medioambientales con factores genéticos aún no identificados. Existen modelos matemáticos (Claus, Myriad, BRACA-PRO, Cancer-gene) que ayudan a estudiar el riesgo a través de la historia familiar. Estos modelos permiten cuantificar el riesgo de desarrollar cáncer de mama en un periodo o a una edad determinada. El poder expresar este valor en términos objetivos y cuantitativos facilita la educación de las mujeres, al igual que permite diseñar racionalmente una estrategia para el manejo del riesgo (3, 32, 33).

2. Antecedentes de biopsia mamaria que informa lesiones histológicas de alto riesgo o "lesiones precursoras".

Lesiones precursoras son lesiones histológicas proliferativas benignas con atipias, en las que se ha demostrado relación con riesgo aumentado de desarrollo posterior de cáncer de mama (2, 3, 5, 34-37). Se aceptan como precursoras, la Neoplasia lobulillar, la Hiperplasia ductal atípica y la Atipia plana. La Neoplasia lobulillar (NL) comprende la Hiperplasia Lobulillar Atípica (HLA) y el Carcinoma Lobulillar in situ (LCIS). Se origina en la unidad ducto-lobulillar terminal caracterizada por proliferación de células epiteliales que llenan y distienden el acino. Su incidencia en biopsias de mama por procesos benignos es 0.5 – 3.8%. El diagnóstico suele ser incidental principalmente en biopsias percutáneas de microcalcificaciones asociadas a lesiones proliferativas benignas. Suele presentarse en forma multifocal y bilateral.

La Hiperplasia ductal atípica (HDA) es una lesión proliferativa intra-ductal en que coexisten patrones de hiperplasia ductal usual y carcinoma ductal in situ de bajo grado. Suele asociarse a carcinomas de bajo grado. El riesgo relativo de desarrollo a cáncer de mama es entre 4 y 5. La Atipia Plana se caracteriza por células nativas de la unidad ducto-lobulillar terminal que son reemplazadas por capas de células cuboides, columnares con atipia celular. Parece constituir una proliferación neoplásica precursora o el primer cambio morfológico de Carcinoma intraductal (DCIS) de bajo grado o de un carcinoma Tubular. Se asocia en 9–22% con HDA, NL, DCIS de bajo grado y Carcinoma Tubular.

3. Antecedente personal de cáncer de mama. El antecedente de haber sido tratada con anterioridad de un cáncer de mama aumenta el riesgo de presentar un segundo cáncer primario en la mama tratada u otro cáncer en la mama contralateral. El riesgo relativo se ha calculado entre 1.7 y 4.5. Si la mujer es menor de 40 años el riesgo relativo de cáncer de mama se eleva a 8.0. El riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama en la mujer ya tratada por la enfermedad es de 4 a 8 por 1.000 años-mujer, es decir, un riesgo menor de 1% por año (38, 39).

4. Densidad mamográfica aumentada (controversial). Existen estimaciones controversiales que otorgan alto riesgo a mujeres cuyas mamografías presentan densidad aumentada en más del 50% del tejido mamario (12).

SEGUIMIENTO, VIGILANCIA Y PREVENCIÓN A MUJERES EN CATEGORÍA 3 (ALTO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA)

A este grupo de mujeres se sugiere las siguientes recomendaciones, discutidas y aprobadas en la III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama en agosto del año 2009 (2):

1. Modificaciones del estilo de vida. Recomendación similar para todas las categorías, ya detallada anteriormente.

2. Examen clínico mamario protocolizado semestralmente por profesional entrenado.

3. Mamografía anual. Constituye la base del tamizaje de cáncer de mama, aunque la tasa de cáncer de intervalo con mamografía es 36 a 50% (16). Se recomienda en forma digital cuando sea posible, en especial a mujeres con mamas densas y/o menores de 50 años. Con relación a la edad de comienzo del tamizaje se sugiere lo siguiente:

- Independiente de la edad de la mujer con antecedente personal de cáncer de mama como también frente al antecedente de lesiones histológicas precursoras.

- En mujeres de Alto Riesgo por historia familiar, se recomienda comenzar el tamizaje 10 años antes de la edad de presentación del cáncer del familiar de primer grado con un tope de 30 años. No se recomienda comenzar antes de los 30 años a menos que se sospeche una mutación BRCA. Ultrasonido complementario de tamizaje sólo en mujeres con mamas densas (2, 40).

4. Quimiopreención. Quimiopreención del cáncer es la administración de preparados químicos para impedir o revertir la carcinogénesis, evitando el desarrollo de un cáncer (41). Los más estudiados son los que actúan por competencia como los Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos que incluye Tamoxifeno y Raloxifeno.

Tamoxifeno. Cuatro estudios prospectivos en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama suman 28.419 mujeres que se randomizan a tamoxifeno, 20 mg/día vs placebo durante 5 años (42-45). En los dos primeros estudios, si bien no reportan clara prevención de cáncer de mama, sugieren beneficio para el subgrupo de mujeres que recibió concomitantemente terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y tamoxifeno (6 de 793 mujeres vs 17 de 791). Los otros dos estudios sí reportan clara disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo de 35% a 50%. La reducción de la incidencia se observa para tumores receptores estrógenos positivos (RR 0.31 CI 0.22-0.45). Si se suman los 4 estudios de prevención con

tamoxifeno se reporta un efecto protector de 38%, Hazard ratio de 0.62 (45).

Raloxifeno. Dos estudios randomizados que suman 27.400 mujeres demuestran que raloxifeno, en dosis de 60 mg. diarios por 5 años, es tan efectivo como tamoxifeno en reducir el riesgo de cáncer de mama infiltrante y con menos efectos adversos (46, 47). Como efectos adversos, tamoxifeno y raloxifeno aumentan 2 a 3 veces el riesgo de eventos venosos tromboembólicos, Tamoxifeno aumenta además 2 a 3 veces el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres postmenopáusicas.

En conclusión, es posible prevenir el cáncer de mama receptores hormonales positivos a mujeres de alto riesgo de cáncer de mama con tamoxifeno o raloxifeno durante 5 años. Grupos de mujeres de alto riesgo se benefician con estos tratamientos, pero los posibles efectos adversos desaconsejan su uso indiscriminado. La quimiopreención puede realizarse en mujeres de alto riesgo premenopáusicas y postmenopáusicas.

Categoría 4. Altísimo Riesgo de cáncer de mama. Son mujeres que tienen más de 10 veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama durante su vida (RR >10.0). Esta categoría incluye sólo a dos grupos de mujeres:

1. Portadoras de mutaciones de alta penetrancia en genes BRCA 1 y BRCA (Cáncer de mama hereditario).

2. Antecedentes de radioterapia al tórax, generalmente por cáncer linfático, antes de los 30 años.

Cáncer de mama hereditario. Corresponde a 5–10% de los casos de cáncer de mama. En cáncer hereditario se han identificado dos oncogenes supresores denominados BRCA1 y BRCA2 relacionados con el control de proliferación, expresión génica y reparación del daño producido en el DNA (1, 2, 30, 39). Se transmiten por herencia autosómica dominante y la pérdida de su funcionalidad requiere de la alteración de ambos alelos del cromosoma. Las alteraciones corresponden a diversas y numerosas mutaciones que incluyen inserciones, deleciones, etc. Cuando estos genes están mutados y son heredados, se asocian a un riesgo de 50 a 80% de desarrollar cáncer de mama y de 20 a 40% de cáncer de ovario durante toda la vida. Esto debido a que las proteínas codificadas por estos genes mutados influyen en la reparación del DNA y en el control de la replicación de las células epiteliales de la mama (29, 32, 48). Los portadores de las mutaciones descritas desarrollarán la enfermedad a edades más tempranas que lo observado en casos de cánceres esporádicos. Como se trata de herencia autosómica dominante, cada hijo tiene 50% de probabilidades de heredar la mutación, es transmitido igualmente por ambos sexos. La presencia de una determinada mutación del BRCA1 o BRCA2 constituye un riesgo al cual debe agregarse la posibilidad de portar otras mutaciones de esos genes o de otros por identificar.

SEGUIMIENTO, VIGILANCIA Y PREVENCIÓN A MUJERES EN CATEGORÍA 4 (ALTÍSIMO RIESGO DE CÁNCER DE MAMA)

Las recomendaciones discutidas y aprobadas para este grupo de mujeres son las siguientes (1, 2):

1. Modificaciones del estilo de vida. Ya detallada anteriormente.

2. Examen clínico mamario protocolizado semestralmente por profesional entrenado.

3. Mamografía anual. La recomendación de tamizaje en estos casos difiere de lo habitual con relación a la edad de comienzo (2, 40). Desde los 25 años en mujeres con mutación demostrada BRCA 1 y 2. Desde los 25 años o después de 8 años de finalizada la radioterapia al tórax y/o mediastino por cáncer linfático. Ultrasonido complementario de tamizaje en casos de mamas densas o en aquellas mujeres que no toleren o se encuentre contraindicada la Resonancia Magnética mamaria (claustrofobia, marcapasos, implantes metálicos, etc.).

4. Resonancia magnética mamaria anual. Estas mujeres son mayoritariamente de menor edad y con mamas densas, por lo que la resonancia magnética ha demostrado mayor sensibilidad que la mamografía en la detección de cánceres precoces. La edad de comienzo es similar a la edad de inicio del tamizaje por mamografía. La asociación de mamografía más resonancia en mujeres de altísimo riesgo tiene una sensibilidad cercana al 100% y especificidad de 73% a 96% (2, 40, 49).

5. Estudio genético. La identificación de mujeres y hombres para realizar el estudio genético ha sido controversial. Se han diseñado numerosos sistemas para cuantificar el riesgo genético, los que requieren de tiempo para investigar detalladamente los antecedentes oncológicos familiares. Existen criterios clínicos para definir cáncer de mama hereditario, que corresponden a los criterios de historia familiar con los que se han seleccionado familias a las que se les ha realizado el estudio genético para la identificación de los genes (1, 2, 29, 30, 48). La edad recomendada es sobre 25 años. Los criterios clínicos para recomendar el estudio genético son los siguientes:

-Tres familiares de 1° grado con cáncer de mama, en dos generaciones sin importar la edad de aparición del cáncer; dos familiares con cáncer de mama, uno con diagnóstico antes de los 50 años. Dos familiares de 1° grado con cáncer, uno de mama y otro epitelial del ovario. Dos familiares de 1° o 2° grado con cáncer de mama, uno de ellos en un hombre. Familiar con cáncer de mama bilateral sincrónico; familiar de 1°/2° grado con cáncer de mama antes de los 35 años; familiar con cáncer de mama y cáncer epitelial del ovario.

Los modelos matemáticos ayudan a seleccionar mujeres para el estudio genético. El modelo BRCA-PRO®, diseñado para determinar la probabilidad de mutación en los genes BRCA1 y BRCA2, presenta correlación en la predicción de mutaciones. Sobre 10% de probabi-

lidad sugiere test genético, ya que estas mujeres tienen 100 veces más riesgo de mutaciones al compararlas con la población general de 0.1% (1, 2, 29).

La indicación del examen genético debe ser siempre evaluada por el médico y ofrecerse al individuo afectado. Si ello es imposible, al familiar asintomático con grado de parentesco más cercano. En los pacientes con cáncer de mama no de origen Askenazi el estudio debe incluir la secuenciación completa del DNA de los genes BRCA 1 y 2. Si a un individuo enfermo de cáncer mamario se le detecta una determinada mutación, en los familiares se recomienda buscar sólo esa mutación y no secuenciar todo el gen. Si se trata de un paciente judío Askenazi la sugerencia es realizar el estudio de las tres mutaciones propias de esta población. Si ellas son negativas, se sugiere entonces la secuenciación completa. Por último, es fundamental asegurar la confidencialidad del examen y de sus resultados. Estos tumores de mama presentan un componente hereditario relacionado con mutaciones germinales en genes de transmisión autosómica dominante. Es decir se transmite en forma vertical, no se salta generaciones y tiene ciertas características como edad temprana de aparición, coexistencia de tumores en otras localizaciones. En la actualidad se considera que BRCA1 y BRCA2 son los genes de alta penetrancia que se asocian con mayor proporción de casos de cáncer mama y ovario hereditario. Se han identificado otras mutaciones de alta penetrancia en genes como TP53 y PTEN, ambos involucrados en síndromes hereditarios que en su presentación incluyen el cáncer de mama (53). Toda paciente derivada a un centro de alto riesgo debe ser evaluada por un consejero genético o un profesional preparado para aquello y realizar la construcción del pedigrí. El proceso del asesoramiento genético requiere la participación de uno o varios profesionales formados en este campo para ayudar al individuo o familia. Se debe obtener información de por los menos 3 generaciones, información médica sobre todos los parientes. De los parientes vivos: edad, historial de cáncer. De los parientes fallecidos: edad y causa de la muerte. En aquellos parientes con cáncer, conocer la edad del diagnóstico, si es cáncer primario vs. metastásico, si hubiere lesiones precursoras o múltiples tumores primarios. Obtener información sobre origen étnico y raza. El asesoramiento previo al estudio genético debe presentar una visión equilibrada y se recomienda que el profesional pregunte al individuo sobre las ventajas y desventajas que percibe sobre el examen.

Entre las limitaciones y beneficios del examen genético, es necesario destacar:

1. Resultado no concluyente o de significado incierto. Es un resultado negativo en ausencia de una mutación conocida en la familia o un resultado del cual se desconoce su significado patológico. El riesgo de cáncer es el mismo que el valorado previo al estudio genético, porque éste no ha resultado informativo. Estudios posteriores podrán ayudar a confirmar el verdadero significado patológico de las variantes de significado incierto (generalmente mutaciones missense). En estos casos, podría ser necesario estudiar a otros miembros de la familia, además de continuar con las recomendaciones de detección precoz.

2. **Resultado positivo.** Ocasiona preocupación de cómo y cuándo transmitir la información a los miembros de la familia y cómo afrontar las propias reacciones. El resultado positivo, proporciona información precisa sobre el riesgo personal, permite explicar el riesgo familiar y es una oportunidad para que el afectado informe a otros familiares interesados en clarificar su riesgo. Además, permite que la persona afecta se adhiera a medidas de seguimiento más estrictas que permitan detección precoz de la enfermedad o solicite estrategias de prevención.

3. **Resultado negativo.** El verdadero resultado negativo es cuando se busca en un individuo una determinada mutación presente en la familia, la cual resulta negativa. En algunos casos, podría ocasionar una negligencia a cualquier recomendación de vigilancia o detección precoz, incluso las recomendadas a la población general. Por el contrario, la persona que sabe que no es portadora puede sentirse aliviada de que su descendencia no tiene un riesgo incrementado. Los puntos claves del asesoramiento genético en cáncer familiar comprenden la obtención de la historia médica personal y familiar, la evaluación del árbol genealógico, ofrecimiento de información sobre el riesgo de desarrollar cáncer y el riesgo de ser portador de una mutación y proponer las recomendaciones médicas adecuadas para dicho riesgo. La evaluación del árbol genealógico permite clasificar a las familias como bajo, moderado o alto riesgo de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer. Siempre es necesario un consentimiento informado previo al estudio genético. Debe valorarse el impacto emocional de este procedimiento y el individuo que se realiza el estudio debe conocer las limitaciones y beneficios del mismo.

6. Quimioprevención. Ya fue analizado anteriormente. Constituye una herramienta más en la vigilancia de este grupo de mujeres.

7. Cirugía profiláctica o de reducción de riesgo. Se distinguen tres tipos de cirugías de Reducción de Riesgo o profilácticas en mujeres de altísimo riesgo de cáncer de mama: la mastectomía bilateral, la mastectomía contralateral en mujeres con cáncer de mama unilateral y la ooforectomía bilateral (2, 50-52). La III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama realizada en agosto del 2009, después de revisar la evidencia científica disponible, sugiere las siguientes recomendaciones (2):

-La Mastectomía de Reducción de Riesgo bilateral y la Mastectomía de Reducción de riesgo contralateral disminuyen el riesgo de cáncer de mama en 90%. La Ooforectomía profiláctica realizada en mujeres antes de los 45 años, disminuye la incidencia de cáncer de mama en 50% y de cáncer de ovario en 90%. La combinación de Mastectomía de Reducción de Riesgo con ooforectomía profiláctica parece reducir aún más el riesgo de cáncer de mama a 95%, pero falta evidencia para recomendarlo. No existe evidencia con relación a la edad a realizar las cirugías profilácticas. Se recomienda la Mastectomía de Reducción de Riesgo al comprobar portación de mutaciones BRCA 1-2. Respecto a la ooforectomía debe ser recomendada previo a la menopausia, en especial antes de los 45 años.

PREVENCIÓN TERCIARIA EN CÁNCER DE MAMA

El progreso en la detección precoz y los nuevos tratamientos han mejorado la sobrevida en la mayoría de los cánceres. En las últimas décadas, la tasa de sobrevida relativa para todos los cánceres alcanza 66,1% para pacientes diagnosticados entre 1999 a 2006 (54). En 2008 el número de sobrevivientes de cáncer en EE.UU. fue 11,9 millones, aproximadamente 4% de la población (54). En algunos casos este beneficio en sobrevida se ha visto limitado por los efectos tardíos del cáncer y sus tratamientos. Una de las secuelas más temida es la aparición de segundas neoplasias malignas (SNM). Los últimos reportes del *National Cancer Institute* (NCI) estiman que las SNM representan actualmente 16% de los cánceres reportados al *Surveillance Epidemiology and End Results Program* (SEER) (54). Los tumores sólidos son la principal causa de muerte entre los diferentes grupos de sobrevivientes de cáncer. SNM son resultado no sólo de las toxicidades del tratamiento sino de la influencia de factores etiológicos compartidos (tabaco, alcohol), susceptibilidad genética, exposición ambiental entre otros (55). El cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres a nivel mundial; actualmente se estima que la sobrevida a 5 años después del diagnóstico de cáncer de mama es cercana al 88%. La mayoría de las mujeres que son diagnosticadas con cáncer de mama son sometidas a tratamiento multimodal; cirugía y tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o hormonoterapia y/o radioterapia o la combinación de las tres.

La Prevención Terciaria está enfocada a los sobrevivientes de cáncer e incluye la vigilancia y prevención de recurrencia del cáncer diagnosticado, detección precoz de segundas neoplasias y efectos a largo plazo de los tratamientos. Si aplicamos la definición para cáncer de mama, el objetivo entonces, es el seguimiento de las pacientes que completan su tratamiento, prevención de recurrencia y detección de SNM. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ha establecido guías para el seguimiento de pacientes con cáncer de mama luego de completado su tratamiento (56).

Recomendaciones para el seguimiento (ASCO):

1. Todas las mujeres deben ser evaluadas con examen físico cada 3 a 6 meses por los primeros 3 años después de completado el tratamiento, luego cada 6 a 12 meses por los siguientes 2 años y luego anualmente.
2. Aquellas que cumplan criterios de alto riesgo para síndromes hereditarios deben ser referidas a consejería genética. Los criterios de referencia se incluyeron anteriormente.
3. Mujeres tratadas con cirugía conservadora deben realizarse la primera mamografía no antes de 6 meses de completada la radioterapia, luego cada 12 meses.
4. Seguimiento ginecológico es recomendado para todas las mujeres, especialmente en aquellas en tratamiento con tamoxifeno, dado el incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.

5. El riesgo de recurrencia de cáncer de mama se mantiene incluso después de 15 años del diagnóstico del primario por lo que se recomienda garantizar el seguimiento con examen físico hasta este período.

Toxicidades a largo plazo relacionados al tratamiento: La radioterapia tiene un rol central en el tratamiento del cáncer de mama, la característica de los cánceres secundarios a radioterapia es que aparecen luego de un largo periodo de latencia, al menos 5 a 10 años y se localizan en el territorio que fue irradiado. En el caso de radioterapia por cáncer de mama se ha reportado incremento en el riesgo de cáncer de mama contralateral (57), de pulmón (58), esófago y tejidos blandos (59, 60).

La asociación entre quimioterapia con agentes alquilantes y el riesgo de leucemia está bien establecida (61) puede aparecer durante los primeros 10 años de completado el tratamiento. Los agentes quimioterápicos con potencial leucemogénicos descritos son: los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa II (antraciclinas). La ciclofosfamida (agente alquilante) y la doxorubicina (inhibidor de la topoisomerasa II), son los agentes más activos en cáncer de mama y por lo tanto pilares en el tratamiento.

Además del riesgo de leucemia: los agentes alquilantes se han relacionado con mayor riesgo de tumores sólidos como cáncer de pulmón, gastrointestinal (62, 63), sarcoma (64) y cáncer de vejiga (65, 66). La doxorubicina produce miocardiopatía que se manifiesta como insuficiencia cardíaca (IC) en 5% de los pacientes tratados y puede aparecer tan precoz como al año de completado el tratamiento. El daño por antraciclinas es dependiente de la dosis acumulada por lo que se establece un límite en 300 mg/m², dosis superiores a esta se han relacionado con un riesgo de IC hasta del 10% en algunas series (67).

En relación a la hormonoterapia, el uso de tamoxifeno se asocia con aumento de 2 veces el riesgo de enfermedad tromboembólica, especialmente en mujeres mayores de 65 años y aumenta en 2.3 veces el riesgo de cáncer de endometrio.

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama son tratadas con radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia o con la combinación de los tres, lo cual se ha traducido en mejores tasa de sobrevida pero con el riesgo de presentar las secuelas o toxicidades asociadas a estos. El personal de salud encargado del seguimiento de una paciente sobreviviente de cáncer de mama, además de controlar el riesgo de recurrencia de su patología, debe conocer los efectos a largo plazo de los tratamientos y estar atento frente a la aparición de alguno de ellos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schwartz, G. F., K. S. Hughes, et al. "Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007." *Cancer* 2008;113(10): 2627-37
- Peralta O.; Bravo ME.; y cols. III Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de Mama. Sociedad Chilena de Mastología Coquimbo, Agosto 2009; 203-221
- Vogel VG: Management of the high-risk patient. *Surg Clin North Am* 2003;83:733-751
- Hartmann LC; Sellers TS; et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:229-37
- Peralta, O. "Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y riesgo de cáncer de mama." *Rev. Med. Clin. Condes* 2006;17(4): 179-85.
- Fournier, A., F. Berrino, et al. "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort." *Int J Cancer* 2005;114(3): 448-54.
- Milanese, TR; Hartmann LC; et al. Age-Related Lobular Involution and Risk of Breast Cancer. *J NCI* 2006;98:1600-7
- Chlebowski, R. T., G. L. Blackburn, et al. "Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study." *J Natl Cancer Inst*, 2006;98(24):1767-76.
- Begum, P., C. E. Richardson, et al. "Obesity in post menopausal women with a family history of breast cancer: prevalence and risk awareness." *Int Semin Surg Oncol*, 2009;6: 1.
- Caan BJ et al. Vasomotor symptoms, adoption of a low fat dietary pattern, and risk of invasive breast cancer: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:4500-7
- Suzuki, R., W. Ye, et al. "Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study." *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(21): 1601-8.
- Boyd NF, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer, *Lancet Oncol* 2005; 6:798-808
- Pines A; Berry EM. Exercise in the menopause, an update. *Climacteric* 2007;10(2):46-46
- Peters TM, et al. Intensity and timing of physic activity in relation to postmenopausal breast cancer risk: the prospective NIH-AARP diet and health study. *BMC Cancer* 2009; 27:4500-4507
- Smith RA, Saslow D; Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: ouupdate 2003. *CA Cancer J Clin*2003;53:141-169
- NCNN Guidelines version 1.2012 Panel Members Breast Cancer Screening and Diagnosis
- Gotzsche Cochrane Database of Systematic Reviews,1,2009
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougtrasos C, Chan BK, Humphrey L.

Screening for breast cancer: an update for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-737

19. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T et al. Swedish two county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011; 260:658-663.

20. Bleyer A, Welch G. Effect of three decades of screening mammography on breast cancer incidence. *N Engl Med* 2012;367:1998-2005.

21. Jorgensen K, Keen J, Gotzsche P. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and a minor effect on mortality? *Radiology* 2011; 260:621-627.

22. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation Statement. *Annals Intern Med* 2009;151:716

23. Mandelblatt JS; Cronin KA; et al. Effects of Mammography Screening under different Screening Schedules: Model Estimates of Potential Benefits and Harms. *Annals Intern Med* 2009;151:738

24. Berg WA; Blume JD; Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-2163

25. Corsetti, Houssami, Ferrari; Ghirardi, Angelini, et al. *Eur J Cancer* 2011;47:1021-1026

26. Pisano, Gatsonis, Hendrick et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. *N Engl Med* 2005;353:1773-1783

27. Skaane, Hofvind, Skjennald. Randomized trial of screen film vs full-field digital mammography with soft-copy Reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II Study. *Radiology* 2007;244:708-717

28. Lux, M. P., P. A. Fasching, et al. "Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives." *J Mol Med* 2006;84(1): 16-28.

29. Sivell, S., R. Iredale, et al. "Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(2).

30. Berliner, J. and A. Fay " Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors." *J Genet Counsel* 2007;16: 241-60.

31. Cuzick, J., T. Powles, et al. "Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials." *Lancet* 2003;361(9354): 296-300.

32. Bondy, M. L. and L. A. Newman "Assessing breast cancer risk: evolution of the Gail Model." *J Natl Cancer Inst* 2006;98(17): 1172-3.

33. Gómez, F. "Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama." *Rev. Med. Clin. Condes* 2006;17(4): 149-63.

34. Karabakhtsian R.; Johnson R. et al. The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy, *Am J Surg Pathol* 2007, 31:5,717

35. Jacobs, T.W. "Recently Recognized Variants of Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) With an Emphasis on Management of LCIS on Core Needle Biopsy." *Pathology Case Review* 2003;8(5): 211-19.

36. Zagouri F; Sergentanis TN. Et al. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma. *World L Surg Oncol* 2007; 5:57

37. De Tavassoli FA; Devilee P; eds World Health Organization of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press 2003

38. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, et al. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ;8:855

39. Peralta O. "Cáncer de mama". En texto: Selección de Temas en Gineco-Obstetricia, Tomo 1, 1º Eghon Guzmán (ed). Ediciones Publimpacto, 2006 Santiago de Chile, 4:589-616

40. Berg, W. A. "Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next?" *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(2): 390-9

41. Peralta O and Reyes JM. "Quimioprevención en cáncer de mama". *Rev. Med. Clin. Condes* 2006; 17(4):186-93

42. Powles, T. J., S. Ashley, et al. "Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial." *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 283-90

43. Veronesi, U., P. Maisonneuve, et al. "Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy." *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(9): 727-37.

44. Fisher, B., J. P. Costantino, et al. "Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study." *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(22): 1652-62

45. Cuzick, J., J. F. Forbes, et al. "Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial." *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 272-82

46. Martino, S., J. A. Cauley, et al. "Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene." *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(23): 1751-61

47. Vogel, V. G., J. P. Costantino, et al. "Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial." *JAMA*; 2006.295(23): 2727-41

48. Veltman, J., R. Mann, et al. "Breast tumor characteristics of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers on MRI." *Eur Radiol* 2008;18(5): 931-8

49. Warner, E., H. Messersmith, et al. "Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer." *Ann Intern Med* 2008;148(9): 671-9.

50. Zakaria, S. and A. C. Degnim. "Prophylactic mastectomy." *Surg Clin North Am* 2007;87(2): 317-31,

51. Kaas, R., S. Verhoef, et al. "Very low risk for subsequent breast cancer in BRCA1/2 carriers after prophylactic mastectomy." *European Journal of Cancer Supplements* 2008;6(7): 91

52. Kauff, N. D., S. M. Domchek, et al. "Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study." *J Clin Oncol* 2008;26(8): 1331-7

53. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Cáncer Hereditario, 2006:230

54. Wood M, Vogel V, Foxhall L et al. Second Malignant Neoplasm: Assessment and Strategies for Risk Reduction. *JCO* 2012. Vol 30: 3734-3745.

55. Travis LB: Therapy-associated solid tumors. *Acta Oncol* 41:323-333, 2002.

56. James K, Hurley P, Bantug E, Esserman L, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO* 2012. Vol 30: 1-5

57. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, et al: Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 1021-1030, 2008.
58. Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A: Angiosarcoma after radiotherapy: A cohort study of 332,163 Finnish cancer patients. *Br J Cancer* 97:115-117, 2007.
59. Nakamura R, Nagashima T, Sakakibara M, et al: Angiosarcoma arising in the breast following breast-conserving surgery with radiation for breast carcinoma. *Breast Cancer* 14:245-249, 2007
60. Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, et al: Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: A large-scale single-institution review. *Cancer* 104:856-863, 2005
61. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, et al: Therapy-related leukemia and myelodysplasia: Susceptibility and incidence. *Haematologica* 92:1389-1398, 2007.
62. Andre ´ M, Mounier N, Leleu X, et al: Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: A GELA cohort study on 2837 patients. *Blood* 103:1222-1228, 2004
63. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al: Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: A British Cohort Study. *J Clin Oncol* 24: 1568-1574, 2006.
64. Henderson TO, Whitton J, Stovall M, et al: Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 99:300-308, 2007.
65. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al: Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 87:524-530, 1995.
66. Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K: Bladder cancer in cancer patients: Population-based estimates from a large Swedish study. *Br J Cancer*.
67. Pérez C, Agustina A, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(8):311–313.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.