

og

**OncoGuía
de mama**
Actualización 2008



**OncoGuía
de mama**
Actualización 2008

El Plan Director de Oncología tiene como misión reducir el impacto de cáncer en Cataluña. Trabaja desde una perspectiva global de la enfermedad y de integración en el sistema sanitario para que las actuaciones sean lo más efectivas posibles. En este sentido, la elaboración y actualización continua de las OncoGuías, como instrumento de apoyo para la utilización de la evidencia científica en la toma de decisiones clínicas, es una de las estrategias para contribuir a la equidad en el acceso terapéutico y a una atención oncológica de calidad.

La actualización de esta OncoGuía se ha desarrollado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud, mediante convenio suscrito con el *Departament de Salut* y en colaboración con la *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques*.

© El *Departament de Salut* de Cataluña tiene la propiedad intelectual de este documento. Se autoriza a las instituciones de atención sanitaria a reproducirlo total o parcialmente para uso no comercial, siempre que el documento sea citado con el nombre completo, año e institución.

EXPERTOS

Expertos en cáncer de mama que han participado en la actualización de la OncoGuía 2008

- **Dr. Joan Albanell**
Servicio de Oncología Médica, Hospital del Mar
- **Dr. Manuel Algara**
Servicio de Radioterapia, Hospital de l'Esperança
- **Dr. Antoni Arellano**
Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
- **Dr. Agustí Barnadas**
Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dra. Isabel Català**
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Bellvitge
- **Dra. Fina Climent**
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Bellvitge
- **Dr. Joan Dorca**
Servicio de Oncología Médica, ICO Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta
- **Dr. Juan Miguel Gil**
Servicio de Oncología Médica, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Dra. Sònia González**
Servicio de Oncología Médica, Hospital Mútua de Terrassa
- **Dra. Anna Gumà**
Servicio de Radiodiagnóstico, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge
- **Dr. Oscar Huc**
Servicio de Cirugía Plástica, ICO Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta
- **Dr. Edelmiro Iglesias**
Unidad de mama, Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida
- **Dra. Mariona Llatjos**
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
- **Dr. Antoni Mariscal**
Servicio de Patología Mamaria, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
- **Dr. Antonio Moral**
Servicio de Cirugía General, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dra. Montserrat Muñoz**
Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dr. Raúl Ortega**
Servicio de Radiodiagnóstico, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge
- **Dr. Amadeu Pelegrí**
Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Sant Joan de Reus
- **Dr. Jose I. Pérez**
Servicio de Patología Mamaria, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Jordi Picas**
Servicio de Cirugía General, Hospital de Santa Tecla
- **Dr. Luís Prieto**
Servicio de Radiodiagnóstico, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge
- **Dra. Sònia Servitja**
Servicio de Oncología Médica, Hospital del Mar
- **Dra. Teresa Soler**
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Bellvitge
- **Dr. Jordi Solsona**
Servicio de Cirugía General, Hospital del Mar
- **Dr. Ignasi Tusquets**
Servicio de Oncología Médica, Hospital del Mar
- **Dra. Maria del Mar Vernet**
Unidad de Patología Mamaria, Hospital del Mar
- **Dr. Sergi Vidal**
Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Equipo de soporte y metodología de las Oncoguías Plan Director de Oncología (PDO)

- Dra. Paula Manchon
- Dr. Josep M. Borràs
- Sra. Tàrsila Ferro
- Dr. Josep Alfons Espinàs
- Sra. Meritxell Nomen (*edición*)

ÍNDICE

PARTE I. PROCESO Y METODOLOGÍA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER - ONCOGUÍAS ...	7
• Proceso	7
• Metodología	9
• Fuentes de información consultadas	11
PARTE II. ONCOGUÍA DE MAMA	13
• Algoritmos	13
• Introducción y epidemiología	20
• Conducta ante la sospecha de cáncer	20
• Valoración preterapéutica y estadificación	23
• Tratamiento del cáncer de mama: estadios I-III	26
• Tratamiento de la enfermedad metastásica en estadio IV	35
• Recidiva local	38
• Recidiva regional	39
• Recidiva general	39
• Seguimiento de la paciente	39
BIBLIOGRAFÍA	40
PARTE III. GUÍA PARA PACIENTES: CÁNCER DE MAMA	48
ANEXOS	65
• Anexo 1. Indicadores de implementación de las recomendaciones	65
• Anexo 2. Recomendaciones generales para la redacción de un informe de anatomía patológica de cáncer de mama	72

PARTE I. PROCESO Y METODOLOGÍA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN CÁNCER - ONCOGUÍAS

PROCESO

Objetivos generales

Las OncoGuías son la herramienta que utiliza el Plan Director de Oncología (PDO) para conseguir la equidad terapéutica. El Departamento de Salud ha instaurado el PDO de Cataluña como instrumento para reducir el impacto de cáncer en Cataluña. El PDO determina las líneas directrices para impulsar, planificar, coordinar y evaluar las estrategias y actuaciones a desarrollar en los diferentes ámbitos oncológicos. En este contexto, desarrolla medidas basadas en la mejor evidencia científica disponible para la mejora de la atención oncológica.

Por otra parte, la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas (AATRM, *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques*), empresa pública del *CatSalut*, tiene entre sus objetivos generar información procedente del análisis riguroso y sistemático de la evidencia científica a fin de que aquéllos que tienen que tomar decisiones dentro del sistema sanitario lo hagan fundamentándose en la mejor información disponible. En este sentido, la AATRM tiene amplia experiencia en la realización y la evaluación de guías de práctica clínica.

El objetivo es disponer de unas OncoGuías basadas en la evidencia científica disponible y en el conocimiento experto como herramientas de referencia para conseguir la equidad terapéutica, atendiendo a la heterogeneidad de nuestro sistema sanitario.

Estos objetivos y misiones cristalizaron en un acuerdo para crear un programa conjunto denominado Programa de Guías de Práctica Clínica en Cáncer-OncoGuías, que presenta como atributos fundamentales la calidad, la eficiencia y la transparencia.

Actores y usuarios

El uso de una OncoGuía debe garantizar que se reciba el tratamiento recomendado por los estudios científicos y los expertos de todo el mundo involucrados en este tipo de enfermedad. Para conseguir este objetivo se decidió que la administración sanitaria ejercería un papel dinamizador y que los actores fundamentales y responsables del desarrollo de las mencionadas OncoGuías serían los profesionales de la atención sanitaria.

Los participantes son las Comisiones de Tumores y los departamentos de oncología médica, hematología, oncología radioterápica y cirugía; especialidades médicas y quirúrgicas como aparato digestivo, endoscopia, neumología, ginecología, cirugía plástica, cirugía torácica; así como los especialistas en servicios centrales, anatomía patológica, radiología y medicina nuclear de los hospitales de la Red Hospitalaria de Utilización Pública (XHUP, *Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública*). Todos ellos aportan la experiencia clínica plasmada en los protocolos existentes de los principales tipos de tumores y, en la fase correspondiente del proceso, revisan y discuten la elaboración de los algoritmos y el redactado del texto de las OncoGuías hasta conseguir el documento definitivo. Esta parte del proceso es fundamental para establecer la dinámica de participación y consenso que hace que el documento final sea producto de todo el mundo y propiedad tanto de los expertos como de las agencias encargadas de producirlo.

Así, las OncoGuías están basadas en el estado del conocimiento científico, la revisión de la experiencia internacional y las aportaciones de expertos de nuestro contexto, que perfilan y establecen su aplicabilidad en nuestro entorno sanitario. Por lo tanto, permitirán garantizar la recepción del mejor tratamiento demostrado, independientemente del lugar de residencia. Se tiene que destacar que, en este caso, la innovación consiste en la estandarización de estos tratamientos. Los atributos de equidad, protección y consenso son los que reflejan más fidedignamente la utilidad de las OncoGuías.

Los usuarios potenciales de esta guía serían todos aquellos profesionales sanitarios de los diversos ámbitos asistenciales, que trabajen en la atención a pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de mama, cuyo perfil corresponde de manera general con el de los profesionales participantes en la elaboración y actualización de esta *OncoGuía*.

Contenido

La OncoGuía de mama cubre aspectos clínicos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. La aplicación de esta guía se dirige a pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de mama.

La guía actualizada tipo tiene la composición siguiente:

- Equipo de soporte y metodología y expertos involucrados
- Índice
- Algoritmos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento
- Texto explicativo
- Guía para pacientes
- Bibliografía
- Anexos

Este documento forma parte de la OncoGuía de mama, que incluye:

- Versión completa
- Guía rápida

Cambios respecto a la versión anterior

En el texto explicativo los cambios de contenido respecto a la versión de 2003 están marcados en gris. Por lo que respecta a los algoritmos, los cambios están marcados en amarillo.

Actualización

El objetivo general de la actualización de la OncoGuía de mama es actualizar el contenido de la versión anterior, OncoGuía de mama. Noviembre de 2003.

Els objectius més específics van ser:

- Actualizar las recomendaciones de la OncoGuía de mama. Noviembre de 2003.
- Actualizar la evidencia científica que apoya a las recomendaciones añadiendo el grado de calidad de dicha evidencia.
- Mejorar el formato general de la OncoGuía de forma que permita una identificación fácil de las recomendaciones clave.
- Proponer una serie de indicadores.
- Introducir una Guía de explicaciones y consejos para pacientes con cáncer de mama.

Todos los participantes en el proceso de actualización han declarado ausencia de conflicto de interés durante el período de elaboración de la GPC y en el último año anterior a la fecha de la declaración, mediante la cumplimentación de un formulario estandarizado.

Se ha constituido un Comité de expertos en cáncer de mama que velará por las próximas actualizaciones de la OncoGuía de mama de acuerdo con la más reciente metodología científica publicada. Este comité se reunirá sistemáticamente con carácter semestral o a petición de cualquiera de sus miembros o ante cualquier innovación relevante.

Evaluación

Está previsto evaluar la implantación de las recomendaciones mediante:

- Una evaluación de la adherencia a los protocolos hospitalarios.
- Una evaluación del proceso y de los resultados de la práctica asistencial oncológica con indicadores de evaluación de la atención oncológica realizados por el Instituto Univer-

sitario Avedis Donabedian --UAB con las organizaciones de evaluación de tecnología de Cataluña (AATRM), Galicia y Canarias en el trabajo «Desarrollo de indicadores y estándares, basados en guías de práctica clínica, para la mejora del proceso y resultados en la asistencia oncológica» por encargo del Ministerio de Sanidad y Consumo.¹ De todos los indicadores desarrollados durante el estudio precedente, se han escogido aquéllos que corresponden a las recomendaciones y explicaciones de la guía (véase el anexo 1).

- Evaluación más exhaustiva del proceso y los resultados de temas y recomendaciones específicos de especial relevancia en la práctica asistencial oncológica, como por ejemplo la evaluación de la implantación de la recomendación de la OCG relativa a la realización del ganglio centinela.

METODOLOGÍA

Relación de las recomendaciones con los resultados científicos disponibles

En los algoritmos de las OncoGuías se proponen una serie de intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas para diferentes tipos de tumores. Para decidir las recomendaciones para cada uno de los casos se han tenido en cuenta los protocolos existentes y la práctica clínica actual en los diferentes hospitales catalanes, así como las opiniones y argumentos de los miembros de los diferentes grupos de trabajo, expresados en una serie de reuniones abiertas y programadas dentro de un plan de trabajo estructurado. El método de trabajo básico ha sido la elaboración de unos borradores que se han ido debatiendo y no se han dado por definitivos hasta llegar a un consenso por parte del grupo de expertos. Los miembros de los grupos de trabajo han hecho enmiendas a los diferentes borradores (por escrito o en las mismas reuniones) que se han discutido en todos los casos en las reuniones programadas.

Para una serie de recomendaciones seleccionadas por cada grupo de trabajo, en función de su relevancia, se han añadido dos tareas adicionales. En primer lugar, se ha comprobado el grado de acuerdo que ha existido sobre la recomendación dentro del grupo de trabajo y también se le ha asignado una categoría dentro de una clasificación del grado de consenso. En segundo lugar, se ha hecho una breve síntesis de la evidencia científica disponible que da apoyo a la intervención, con la asignación de una categoría dentro de una clasificación según su calidad, obtenida por consenso entre dos expertos.

Así, cada una de estas recomendaciones seleccionadas se menciona en los algoritmos con el valor referido al grado de consenso dentro del grupo de trabajo y habitualmente, se añade una referencia a un texto en que se sintetizan brevemente los datos. Se ha añadido el resultado de la evaluación de la calidad de la evidencia obtenida por dos expertos de manera independiente y consensuada por éstos. A continuación, se describen el proceso y las categorías de las clasificaciones del grado de consenso y de la calidad de la evidencia. La clasificación del grado de consenso se ha elaborado teniendo en cuenta las propuestas actuales del National Cancer Institute (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/), la National Comprehensive Cancer Network, NCCN (www.nccn.org/), l'NHS Scotland (www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/), l'Institut for Clinical Systems Improvement, ICSI (www.icsi.org) i la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (www.fnclcc.fr/).

Tabla 1. Clasificación del grado de consenso

Categoría E	Estándar. Cuando todo el grupo de trabajo está de acuerdo en considerar recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo.
Categoría OC	Opción de consenso. Cuando la mayoría (90%) del grupo de trabajo considera recomendable la intervención que se plantea en el contexto concreto del algoritmo.
Categoría O	Opción. Cuando hay discrepancias importantes sobre si la intervención es recomendable y no se ha llegado a un consenso por parte de la mayoría del grupo de trabajo.

Clasificación de la evidencia científica disponible

Habitualmente, la mayoría de clasificaciones vigentes hoy día utilizan como elemento básico la susceptibilidad al sesgo del diseño de los estudios que dan soporte a la eficacia de la intervención que se plantea. En general, conceden el nivel más alto de la clasificación a los estudios en los cuales la asignación de los pacientes a los diferentes grupos ha sido aleatoria (habitualmente ensayos clínicos comparativos y aleatorizados o metanálisis de ensayos clínicos de estas características) y el nivel mínimo a la opinión de expertos en ausencia de resultados de nivel superior. En categorías intermedias se sitúan los estudios epidemiológicos observacionales analíticos con un grupo control (por ejemplo, estudios de cohortes o de casos y controles) y los estudios observacionales sin un grupo control (por ejemplo, series de casos).

Considerando la multiplicidad de escalas de gradación de resultados existentes, y no habiendo un acuerdo unánime en el establecimiento de una de referencia, hemos optado por seguir el modelo indicado por el National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE,² que es uno de los más utilizados para evaluar la calidad de los estudios. En consecuencia, los instrumentos utilizados han sido la escala SIGN (tabla 2) para evaluar estudios con intervenciones terapéuticas y la escala OXFORD (tabla 3) para estudios con intervenciones de tipo diagnóstico (véase a continuación).

A veces el grupo de trabajo no ha identificado ningún tipo de resultado por lo que respecta a algún aspecto clínico importante que ha enfatizado y que se considera punto de buena práctica clínica (PBP).

Tabla 2. Escala SIGN para estudios de intervención

1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ECA con riesgo muy bajo de sesgo
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o EA con riesgo bajo de sesgo
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con riesgo alto de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecimiento de una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con riesgo bajo de sesgo y con probabilidad moderada de establecimiento de una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo alto de sesgo y con un riesgo significativo de relación no causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos o series de casos
4	Opinión de expertos

Tabla 3. Escala OXFORD para estudios de diagnóstico

Ia	Revisión sistemática de estudios de nivel 1
Ib	Estudios de nivel 1
II	Estudios de nivel 2 y revisiones sistemáticas de estudios de nivel 2
III	Estudios de nivel 3 y revisiones sistemáticas de estudios de nivel 3.
IV	Opinión de expertos
Nivel 1	Comparación enmascarada del test con estándar de referencia validada En una muestra suficiente y adecuada de pacientes
Nivel 2	Sólo presenta uno de los criterios siguientes La población no es representativa El estándar de referencia no es adecuado La comparación entre el test y la referencia no es enmascarada Estudio de casos y controles
Nivel 3	Presenta dos o más de los criterios anteriores

Revisión

El último borrador de la OncoGuía se ha remitido a la fundación privada Lliga Catalana d'Ajuda Oncològica, ONCOLLIGA, por un lado, y a la asociación catalana de mujeres afectadas de cáncer de mama, GRUP ÀGATA, por otra parte. Ambas instituciones han revisado la última versión de la OncoGuía y sus sugerencias y aportaciones se han considerado en la versión definitiva.

La AATRM ha llevado a cabo la revisión externa de la calidad de esta guía mediante la herramienta AGREE, lo que no significa necesariamente un asentimiento con el contenido final que, en todo caso, es atribuible a sus autores.

Limitaciones del método utilizado

Clasificación del grado de consenso

La clasificación ha utilizado como criterio básico la susceptibilidad al sesgo del diseño de los estudios que dan soporte a la intervención. Por otra parte, se ha centrado en la eficacia, pero no ha tenido en cuenta de manera formal ni la magnitud de los beneficios ni la incertidumbre sobre la estimación de la eficacia (precisión de la medida). Generalmente tampoco se ha incorporado en la valoración formal el riesgo de yatrogenia o toxicidad de la intervención. Muchas de estas cuestiones adicionales se han planteado en algunas de las discusiones en el seno de los grupos de trabajo y han tenido su peso en el momento de llegar a un mayor o menor grado de consenso sobre la recomendación de cada una de las intervenciones. En el futuro, se valorará si vale la pena incorporar formalmente alguna o todas estas cuestiones para clasificar la evidencia o graduar la fuerza de las recomendaciones.

No se ha definido un método concreto para pasar de la clasificación de los datos científicos disponibles a la recomendación para cada intervención seleccionada; no se han definido criterios explícitos para considerar los aspectos mencionados en el apartado anterior (por ejemplo, magnitud de los beneficios, riesgo de yatrogenia, etc.) ni tampoco los costes ni aspectos relacionados con la conveniencia de las intervenciones (por ejemplo, la complejidad o la necesidad de un seguimiento especial). A menudo, algunos de estos aspectos se han discutido en el seno de los grupos de trabajo basándose en los datos, en ocasiones contradictorios, hecho que ha influido en el grado de consenso al que se ha llegado. En el futuro se valorará si es necesario modificar el método para pasar de la clasificación de los datos disponibles a hacer las recomendaciones y establecer el grado de consenso.

Clasificación de la evidencia científica disponible

La clasificación ha utilizado como criterio básico la susceptibilidad al sesgo del diseño de los estudios que dan soporte a la intervención. Por otra parte, se ha centrado en la eficacia, pero no ha tenido en cuenta de manera formal ni la magnitud de los beneficios ni la incertidumbre sobre la estimación de la eficacia (precisión de la medida). Generalmente tampoco se ha incorporado en la valoración formal el riesgo de yatrogenia o toxicidad de la intervención. Muchas de estas cuestiones adicionales se han planteado en algunas de las discusiones en el seno de los grupos de trabajo y han tenido su peso en el momento de llegar a un mayor o menor grado de consenso sobre la recomendación de cada una de las intervenciones. En el futuro, se valorará si vale la pena incorporar formalmente alguna o todas estas cuestiones para clasificar la evidencia o graduar la fuerza de las recomendaciones.

Otra limitación ha sido que no se han definido unos criterios explícitos para la identificación y la selección de la evidencia científica disponibles para cada intervención seleccionada. Para cada una de ellas, miembros concretos de los grupos de expertos han hecho una propuesta de síntesis de la evidencia científica, con las referencias bibliográficas correspondientes; esta propuesta era sometida a discusión, y modificación si se daba el caso, en el seno del grupo. En algunos casos se han tenido en cuenta la evidencia científica recogidos en otras recomendaciones o guías de práctica clínica ya publicadas; en otros casos se ha realizado una búsqueda sistemática de las publicaciones.

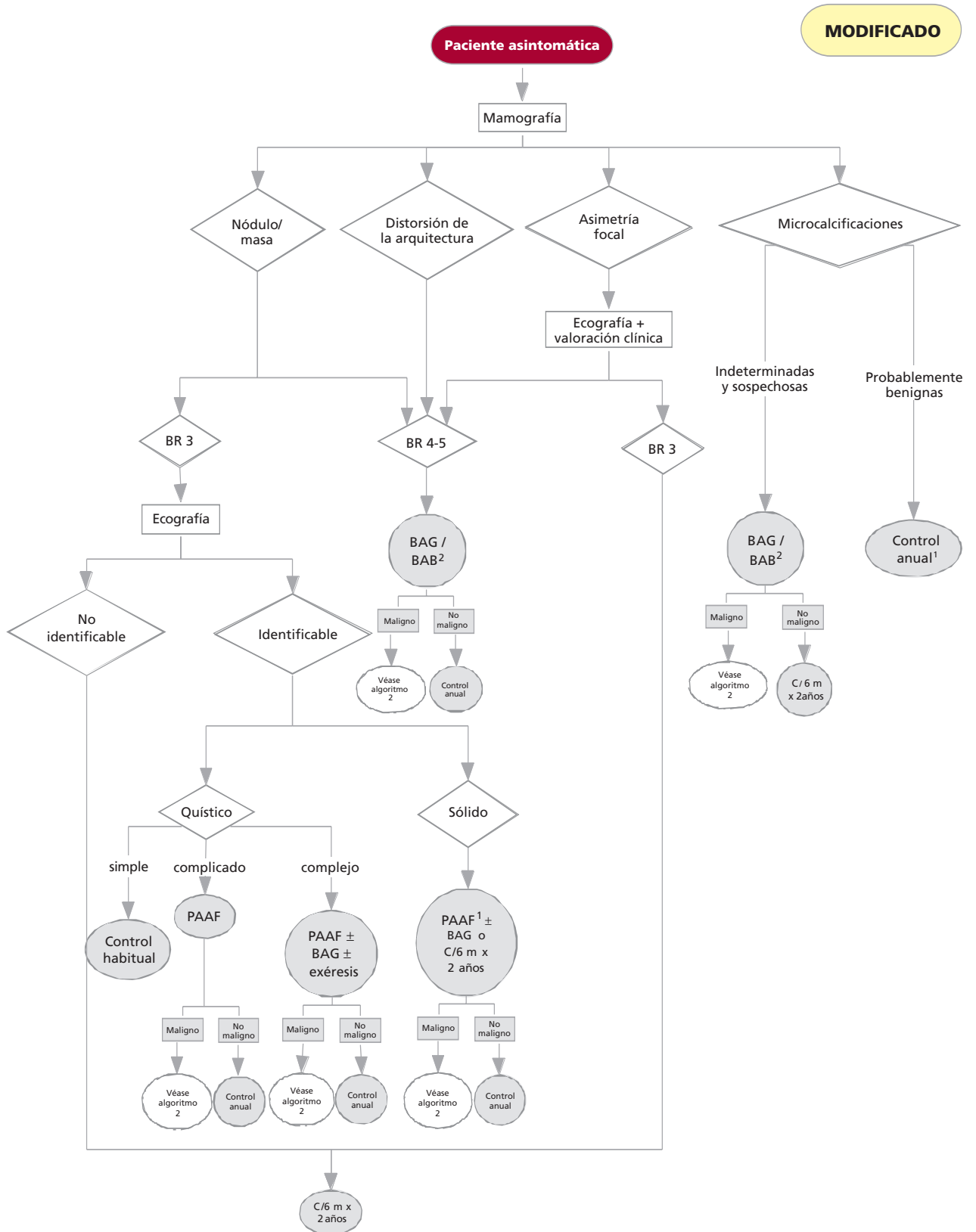
FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

- Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (www.fnclcc.fr) [FNCLCC]
 - Institute for Clinical Systems Improvement, ICSI (www.icsi.org/) [ICSI]
 - National Cancer Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo) [NCI]
 - National Comprehensive Cancer Network, NCCN (www.nccn.org) [NCCN]
 - National Health Service NHS Scotland (www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/) [SIGN]
 - National Institute for Clinical Excellence, NICE (www.nice.org.uk/) [NICE]
 - European Society for Medical Oncology (www.esmo.org/) [ESMO]
 - American College of Radiology (www.acr.org) [ACR]
 - European Society of Breast Imaging (www.eusobi.org) [EUSOBI]
 - American Joint Commission on Cancer (www.cancerstaging.org) [AJCC]
 - International Union Against Cancer (www.uicc.org) [UICC]
 - Cancer Care Ontario (www.cancercare.on.ca) [CCO]
-

PARTE II. ONCOGUÍA DE MAMA

ALGORITMOS

ALGORITMO 1A. Valoración inicial del cáncer de mama

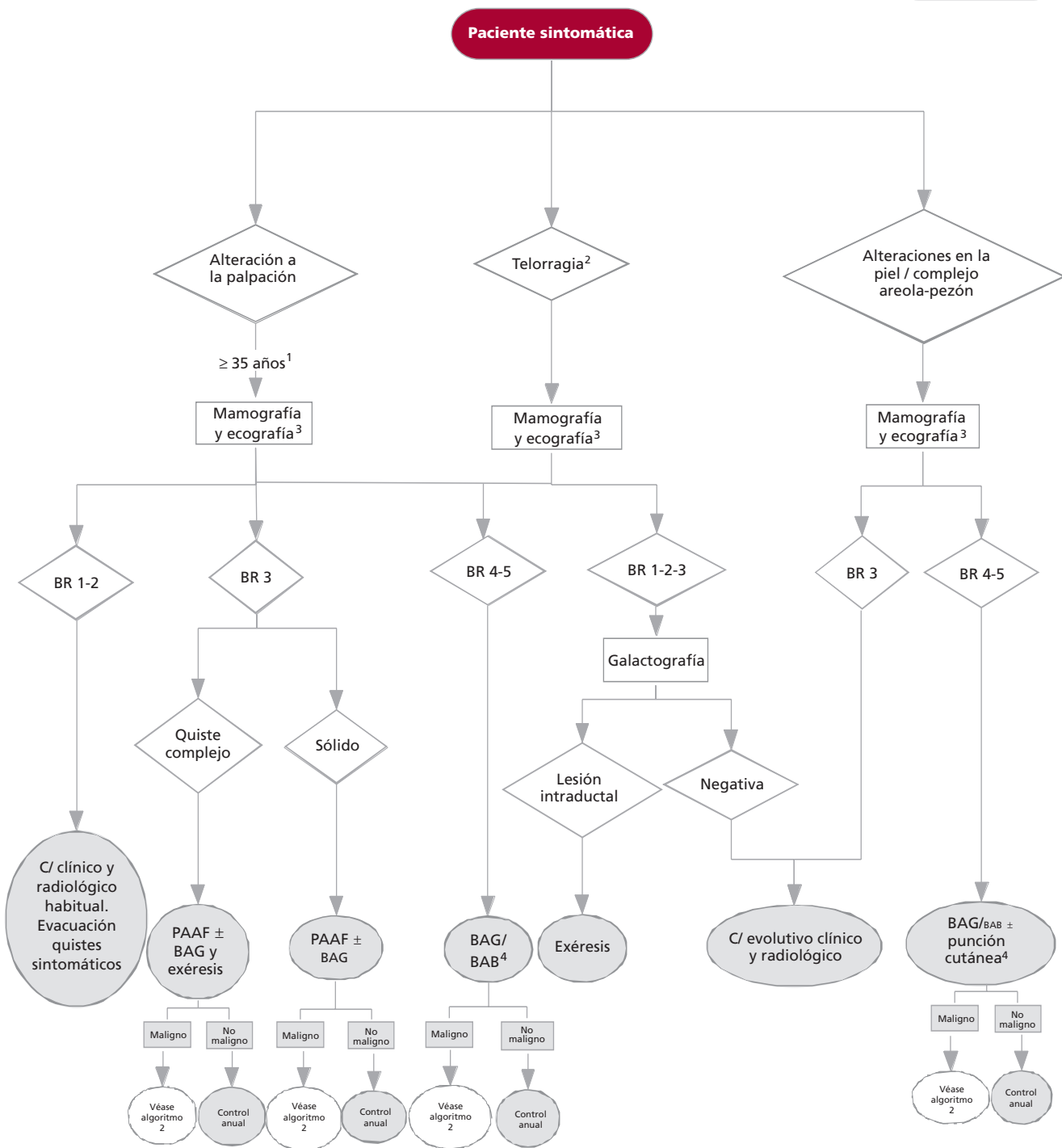


1 Valorar estudio citohistológico según antecedentes personales, familiares y situación clínica

2 En caso de resultado no concordante entre la sospecha radiológica y el resultado histológico, se repetirá el estudio histológico y se valorará la práctica de resonancia magnética

ALGORITMO 1B. Valoración inicial del cáncer de mama

MODIFICADO



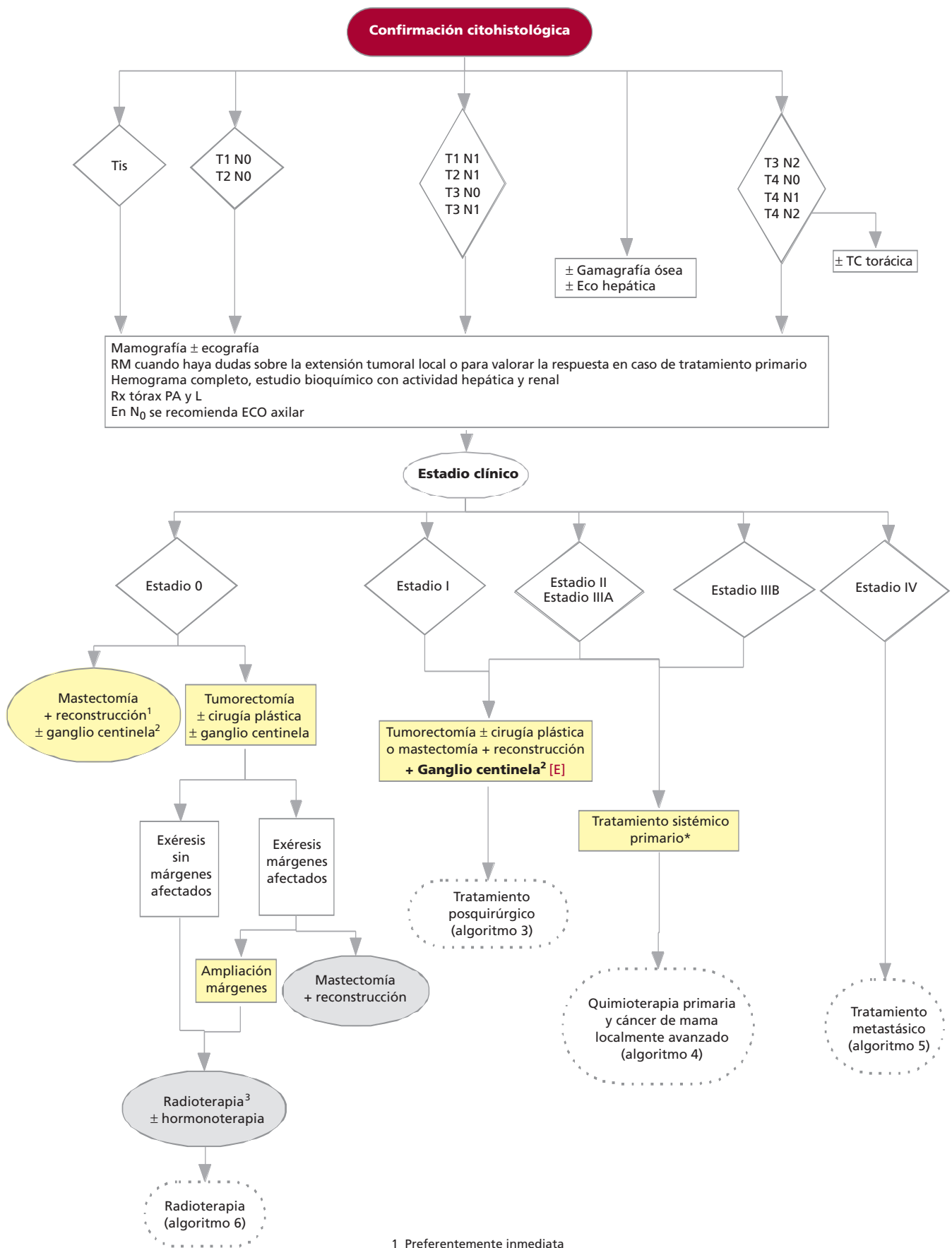
1 < 35 años. Ecografía inicial. BR 1-2, c/ habitual; BR 3, c/ 6 m o PAAF; BR 4-5, incluir mamografía

2 Telorragia con criterios de estudio

3 En todos los casos se valorará el grado de sospecha clínica y la necesidad de estudios complementarios (estudio citohistológico o resonancia magnética) si las pruebas de imagen habituales dan resultados negativos

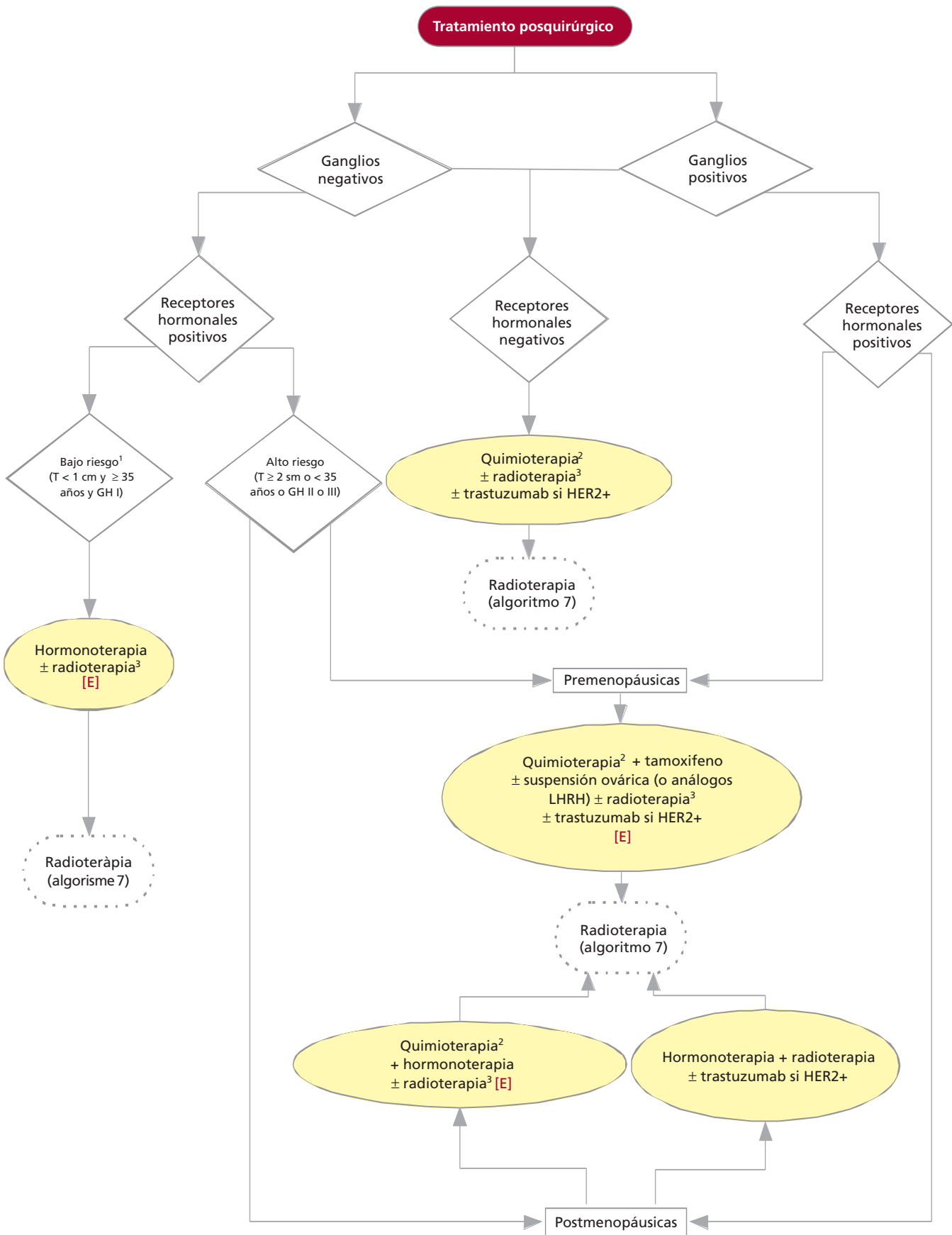
4 En caso de resultados no concordantes entre la sospecha radiológica y el resultado histológico se repetirá el estudio histológico y se valorará la práctica de una resonancia magnética

ALGORITMO 2. Estadificación y tratamiento del cáncer de mama



1 Preferentemente inmediata
 2 Véase el texto con criterios de indicación
 3 Véase guía rápida de radioterapia
 * Se puede completar la realización del ganglio centinela antes del tratamiento general primario en régimen de ensayo clínico aleatorizado

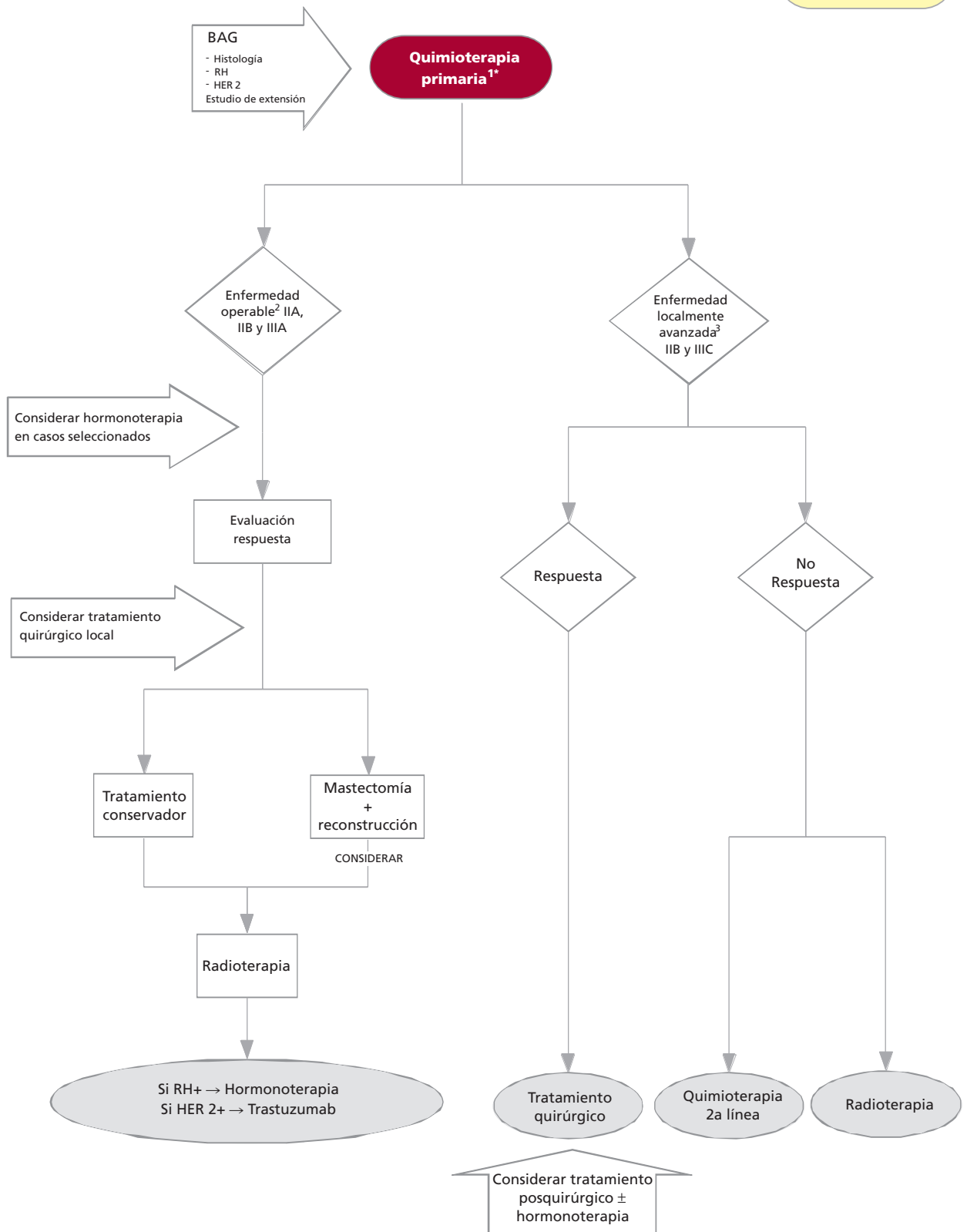
ALGORITMO 3. Tratamiento posquirúrgico



1 Los tumores papilar, coloide y tubular de tipo puro se considerarán de riesgo bajo
 2 Véase el texto sobre quimioterapia
 3 Véase el texto sobre radioterapia

ALGORITMO 4. Quimioterapia primaria y cáncer de mama localmente avanzado

MODIFICADO



1 Tipo de quimioterapia (véase texto): preferentemente secuencial A-T (8 ciclos) o combinación A-T (6 ciclos)

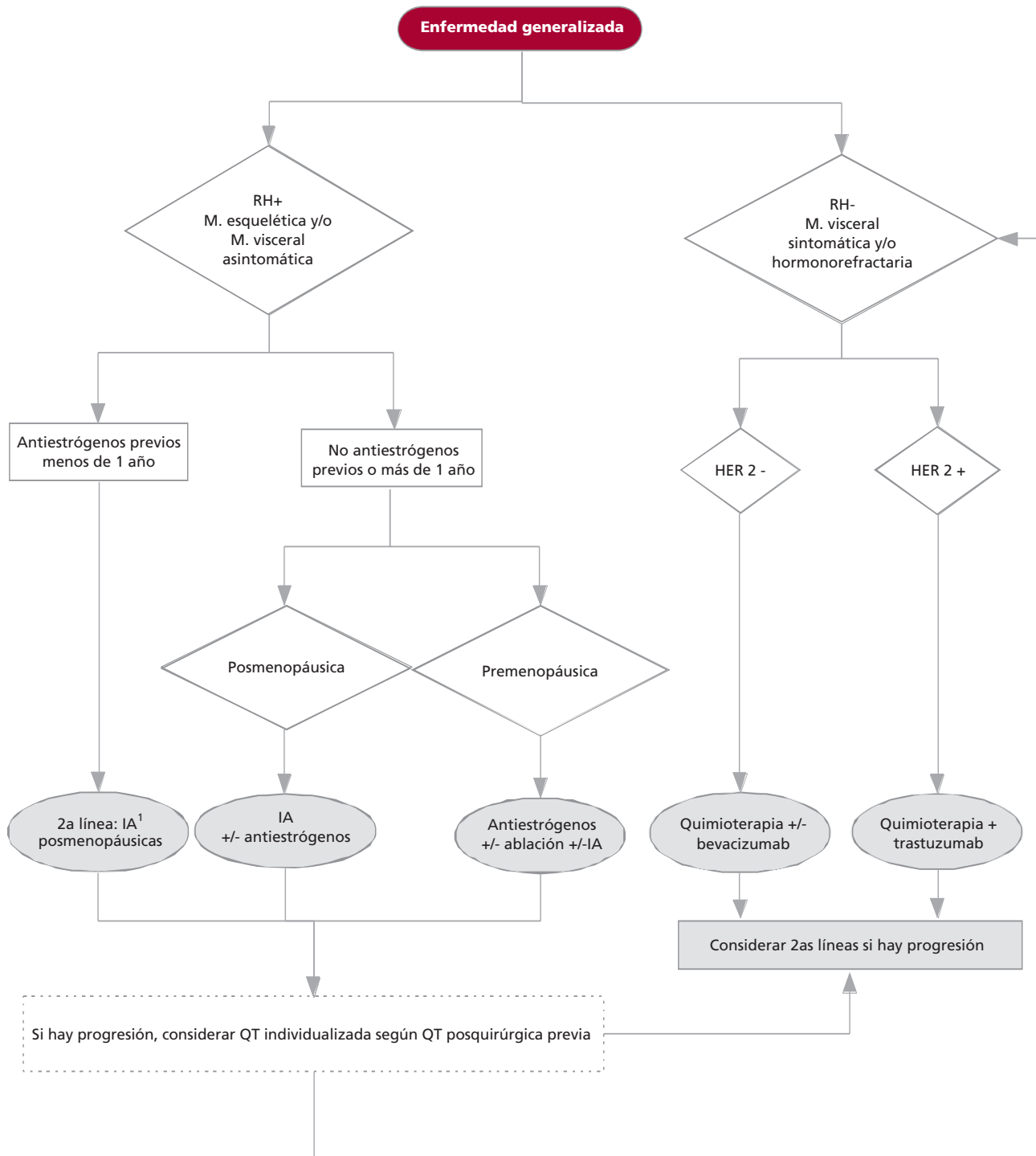
2 Objetivo: tratamiento conservador

3 Objetivo: operabilidad

* Se puede contemplar la realización del ganglio centinela antes del tratamiento general primario en régimen de ensayo clínico aleatorizado

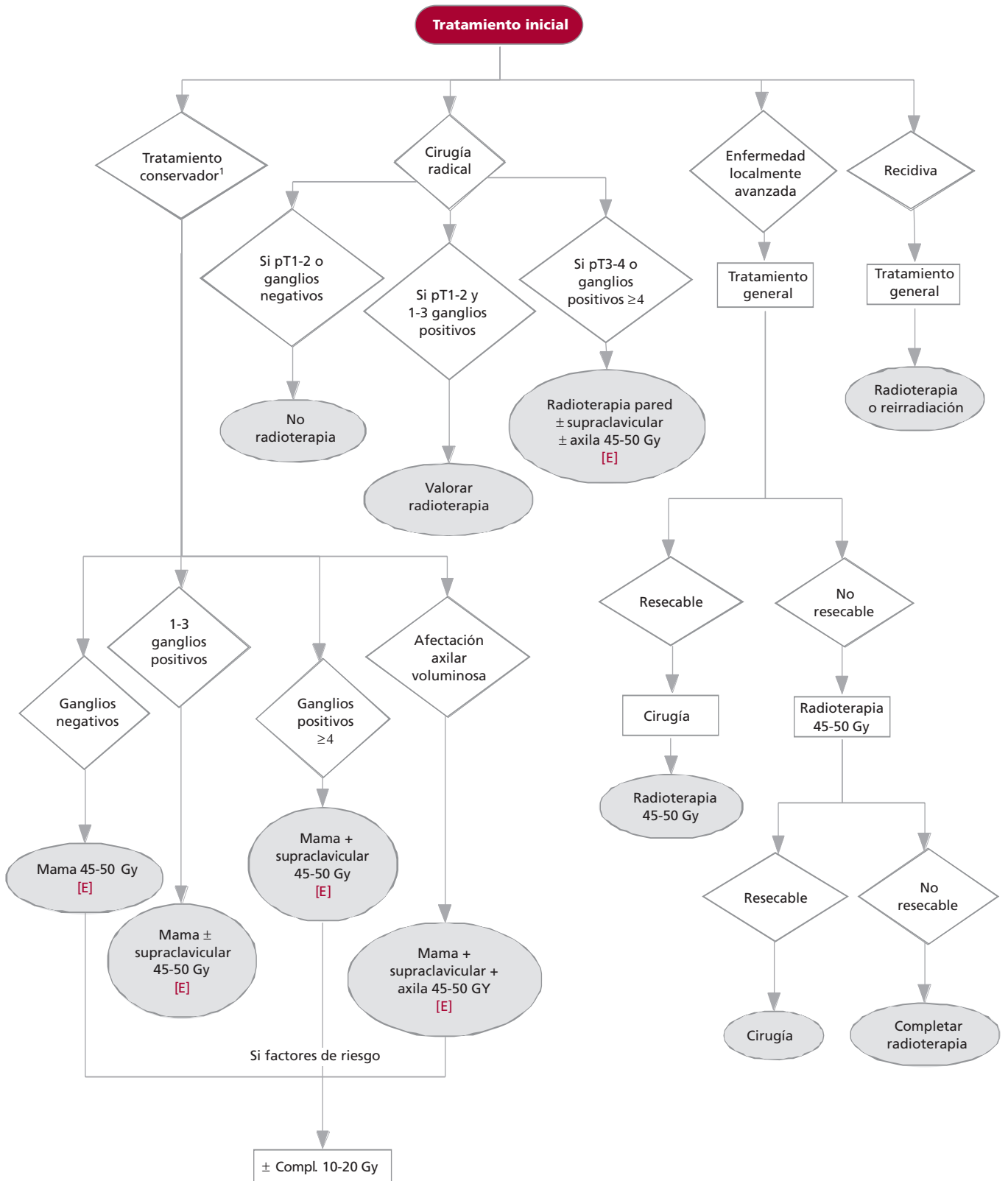
ALGORITMO 5. Cáncer de mama estadio metastático

MODIFICADO



1 Inhibidores de la aromatasa

ALGORITMO 6. Radioterapia de cáncer de mama



1 En el caso de ganglio centinela (+) en mamaria debe valorarse la irradiación de esta cadena

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres, y representa el 30% de todos los cánceres. En Cataluña, el año 2002, la tasa bruta de incidencia fue de 116,5/100.000 mujeres y la tasa ajustada por edad en la población estándar mundial fue de 70,9/100.000 mujeres. El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres y ha experimentado un incremento hasta el periodo 1991-1992, seguido posteriormente de una disminución hasta la actualidad: la tasa ajustada de mortalidad pasó de 17,8 casos/100.000 mujeres en 1985, a 18,8 casos/100.000 mujeres en 1995 y disminuyó hasta 15,3 casos/100.000 mujeres en el 2002. Son diversas las causas que han permitido este cambio, entre las cuales destacan los avances terapéuticos y la implantación de medidas de diagnóstico precoz del cáncer de mama. La supervivencia de cáncer de mama a los 5 años ha experimentado un incremento significativo: del 75,9% en el periodo 1990-1994 al 80,9% en el periodo 1995-1999.³⁻⁵

Los principales factores de riesgo descritos en el cáncer de mama están relacionados con factores hormonales y reproductivos, además de los factores ligados al sexo, la edad y los antecedentes familiares. Se estima que entre un 15 i un 20% de los nuevos casos de cáncer de mama presentarán agregación familiar y que entre un 5 y un 10% pueden estar relacionados con la herencia de predisposición genética. El descubrimiento de genes relacionados con el cáncer ha permitido identificar a los individuos portadores de una predisposición hereditaria al cáncer, individualizar su riesgo, promover conductas de prevención y hacer una criba individualizada para conseguir una detección precoz.⁶⁻⁸

CONDUCTA ANTE LA SOSPECHA DE CÁNCER

El objetivo fundamental es disponer del diagnóstico anatomopatológico de la lesión antes de iniciar cualquier opción terapéutica.

Se recomienda que el estudio de pacientes con sospecha de cáncer de mama incluya las valoraciones siguientes: valoración clínica, estudio de imagen y diagnóstico citohistológico. [E]

Existen datos médicos que estas tres valoraciones («triple test») permiten, en conjunto, una mayor precisión diagnóstica.⁹ [II], [SIGN]¹⁰

A. Valoración clínica

La valoración clínica es importante, no sólo cuando hay signos clínicos como primera manifestación del tumor, sino también en pacientes *a priori* asintomáticos, con sospecha radiológica de cáncer de mama.

La valoración clínica debe tener en cuenta los puntos siguientes:¹¹

- Factores de riesgo de cáncer de mama (personales, incluidos los ginecobstétricos, hereditarios y familiares).
- Valoración de los antecedentes patológicos y enfermedades concomitantes que pueden influir en los tratamientos a seguir.^{12, 13}
- Estudio de las características clínicas del tumor: dimensiones, relación tamaño del tumor-tamaño del pecho, tiempo de evolución, localización, infiltración de estructuras vecinas, multicentricidad y presencia de adenopatías.
- Realización de la correcta estadificación de la enfermedad.

B. Estudio de imagen

El estudio de imagen se iniciará con una mamografía estándar bilateral. [E]

Se complementará con proyecciones adicionales, ecografía u otras pruebas de imagen, si el caso lo requiere.¹⁴⁻¹⁷ [III], [ACR]¹⁸

La valoración de la lesión incluirá los parámetros siguientes:

- Descripción morfológica de la lesión
- Tamaño tumoral y localización
- Multicentricidad/multifocalidad
- Grado de sospecha de malignidad

Con el objetivo de estandarizar la terminología de los informes mamográficos usaremos el BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*). [ACR]¹⁸ Se valora la lesión en seis categorías y se aconseja la conducta a seguir:

Tabla 1. Categorías BI-RADS

Mamografía	Conducta a seguir
1 Negativa, mamografía sin hallazgos, normal	control habitual
2 Benigna. Hallazgos benignos	control habitual
3 Probablemente benigna	control a los 6 meses*
4 Sospecha de carcinoma	estudio citohistológico de la lesión
5 Altamente sugestiva de carcinoma	estudio citohistológico de la lesión
6 Diagnóstico citohistológico realizado con resultado compatible con carcinoma	

* Se puede realizar un estudio citohistológico si la paciente no puede seguir el control, está ansiosa o presenta riesgo aumentado para carcinoma de mama.

Cuando la lesión a estudiar es palpable, se debe realizar la exploración radiográfica antes de ninguna punción diagnóstica, para no modificar las características morfológicas del tumor (hematoma). [E]

Las exploraciones radiográficas a realizar serán una mamografía i una ecografía.¹⁹⁻²¹ [II] [ACR]

En pacientes menores de 35 años con lesiones palpables, se aconseja iniciar el estudio radiográfico con una ecografía. [E]

En pacientes menores de 35 años, teniendo en cuenta la baja incidencia de cáncer, una menor sensibilidad de la mamografía para detectar lesiones malignas y un riesgo incrementado de sufrir lesiones malignas por la radiación, diferentes autores y sociedades científicas, como la ACR, recomiendan iniciar el estudio radiográfico con una ecografía en estas pacientes. En caso necesario, se puede añadir el estudio con mamografía.²¹⁻²³ [III] [ACR]

En los casos con telorrea susceptible de estudio (secreción uniorificial, unilateral y espontánea), se tomará una muestra citológica de la secreción, por impronta, y se realizará el estudio radiográfico con mamografía, ecografía y galactografía del conducto afectado.^{24, 25} [II]

C. Estudio citohistológico

[ESMO],²⁶ [SIGN]¹⁰

El estudio citohistológico tiene como objetivo la caracterización tisular de la lesión, con la obtención de una muestra celular mediante punción con aguja fina (PAAF), o histológica por biopsia percutánea con aguja gruesa (BAG) o biopsia asistida por vacío (BAV). [E]

La BAG tiene mayor sensibilidad y especificidad que la PAAF en el diagnóstico de lesiones mamarias. No obstante, la PAAF en manos de citopatólogos expertos, el bajo coste del pro-

cedimiento, el diagnóstico rápido y el hecho que es una valoración más dentro del triple test, la convierten en una herramienta válida para el diagnóstico.

La BAV proporciona una mayor sensibilidad y especificidad que las otras técnicas para microcalcificaciones y distorsiones del parénquima.

La PAAF se complementará con BAG/BAV si la muestra es inadecuada, hay discordancia en las valoraciones del triple test, hay sospecha de carcinoma *in situ*, se observan presentaciones en forma de microcalcificaciones y distorsiones del parénquima y cuando sea necesaria la valoración de factores pronóstico tisulares para establecer el tratamiento.²⁷⁻²⁹

Como método de guía para la obtención de la muestra se usará, preferentemente, la ecografía en las lesiones que sean visibles mediante esta técnica.

La BAG/BAV guiada por estereotaxia se usará en las lesiones que se visualicen ecográficamente, como las microcalcificaciones y algunos nódulos y distorsiones.

La resonancia magnética como método de guía se reservará para las lesiones sólo visibles mediante esta técnica.³⁰

Valoración de la axila

El estado axilar en el momento del diagnóstico de cáncer de mama tiene un importante valor pronóstico y puede condicionar la actitud terapéutica inicial.³¹⁻³³

La primera valoración debe realizarse por palpación sistemática y minuciosa.

El examen ecográfico de la axila ipsolateral a la lesión mamaria se realizará en todos los casos de diagnóstico de carcinoma infiltrante e *in situ* extensos, lo que constituye una técnica más en el algoritmo diagnóstico de las pacientes con sospecha de cáncer de mama. **[PBP] [E]**

Si se palpa una adenopatía, se efectuará una ecografía axilar y se practicará una PAAF guiada por técnicas de imagen.³⁴

Si la PAAF es negativa y la paciente es candidata a ganglio centinela, se procederá a esta técnica para la estadificación ganglionar.^{35, 36}

D. Estudio anatomopatológico

El estudio citológico del material obtenido mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF) permite obtener un diagnóstico de seguridad, y se reservará la intervención quirúrgica para el tratamiento. El estudio citológico facilita un diagnóstico rápido de malignidad, aunque no permite discernir entre un carcinoma *in situ* y un carcinoma infiltrante. Además, si el material obtenido lo permite, se podrá realizar un estudio de diferentes parámetros, como por ejemplo el grado nuclear, los receptores hormonales (estrógenos, progesterona) y la proliferación (Ki 67) y el HER-2 (inmunohistoquímica e hibridación *in situ* sobre material en extensiones o en bloque celular), entre otros.³⁷⁻³⁹

El informe citológico se incluirá dentro de los grupos siguientes:

- No valorable/material insuficiente para el diagnóstico
- Benigno
- Atípicas
- Sugestivo de carcinoma
- Compatible con carcinoma

La biopsia mediante aguja gruesa permite un diagnóstico histológico, así como la valoración de la infiltración tumoral del estroma; el histotipo del tumor; el grado histológico; los receptores para estrógenos y progesterona; la proliferación nuclear y factores moleculares como la sobreexpresión y amplificación del HER-2 (CB-11, Herceptest, FISH, CISH), la amplificación y la delección de topoisomerasa II y la sobreexpresión de BCL-2.⁴⁰⁻⁴⁷ **[ASCO]⁴² [ACR]⁴¹**

El informe histológico (véase el anexo) se incluirá dentro de los grupos siguientes (pendiente de estandarización por consenso internacional):

- Material de dudosa representatividad (indicación de nueva biopsia).
- Negativo específico (diagnóstico definitivo: fibroadenoma, esteatonecrosis, adenoma, tumor de células granulares, etc.).
- Negativo inespecífico (requerimiento de una adecuada correlación radiográfica-patológica: fibrosis, cambios fibroquísticos con microcalcificaciones, etc.).
- Diagnóstico de benignidad no concluyente (requerimiento de biopsia quirúrgica posterior no consensuada: lesiones papilares benignas, proliferaciones fibroepiteliales con hiperce-lularidad estromal, cicatrices radiales, alteraciones columnares y lesiones tipo mucocele).
- Lesiones proliferativas atípicas (necesidad de biopsia quirúrgica posterior consensuada, salvo excepciones: hiperplasia ductal atípica y carcinoma intraductal, neoplasia lobulillar, adenosis atípica).
- Diagnósticos de malignidad específicos: carcinoma invasivo con subclasificación histológica, sarcoma, linfoma, melanoma, metástasis, etc.

VALORACIÓN PRETERAPÉUTICA Y ESTADIFICACIÓN

La exploración física es fundamental para determinar el estadio de la enfermedad. [PBP]

En primer lugar, y con respecto al tumor primario, se tendrá que proceder a la inspec-ción detallada de la piel de la mama para evaluar la presencia de afectación cutánea. [E]

El estudio radiográfico de la mama mediante una mamografía, una ecografía y, según dispo-nibilidad del centro, una resonancia magnética, ayudará a valorar la localización, el volumen y la extensión del tumor. Además, permitirá estudiar la presencia de lesiones multicéntricas.

Indicaciones de RMN en el estudio preoperatorio de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama

Existe controversia en las publicaciones sobre las indicaciones de la RMN en pacientes diag-nosticadas de cáncer de mama. La controversia es debida a las ventajas y desventajas que tiene la prueba. Entre las ventajas destacan:

- Sensibilidad muy alta, cercana al 100%⁴⁸ [II]
- Mejor definición del tamaño tumoral que la mamografía y que la ecografía, que a menu-do lo infravaloran en tumoraciones de más de 2 cm^{49, 50} [II]
- Detección de focos de carcinoma ipsolaterales no visibles con otras técnicas en entre el 10 i 30% de las pacientes⁵¹⁻⁵³ [II]
- Mejor definición de la presencia de componente intraductal que con la mamografía^{54, 55} [III]
- Detección de enfermedad contralateral entre el 5 i el 24% de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama,⁵⁶⁻⁵⁸ no visible con otras exploraciones (mamografía y ecografía) en el 75% de los casos⁵⁹ [II] [EUSOBI]

Por otro lado, las desventajas que presenta la RMN son:

- Seguramente la más importante, la baja especificidad, que comporta una alta tasa de falsos positivos^{53, 60, 61} [II][NCCN]⁶⁰
- La posibilidad de excederse en el tratamiento quirúrgico de las pacientes, en tanto que existe la posibilidad que focos detectados sólo por RMN puedan ser controlados sólo con la radioterapia que se hace sobre la mama después de un tratamiento conservador.⁶² [III]
- El alto coste de la técnica^{62, 63}
- La falta de disponibilidad en muchos centros de la técnica para realizar biopsias dirigidas por RMN
- La ausencia de estudios aleatorizados que demuestren una mejoría en el período libre de enfermedad o de la supervivencia global por el hecho de hacer sistemáticamente una RMN cuando se diagnostica un cáncer de mama⁵⁹

A la espera de la publicación de estudios aleatorizados que sitúen el papel de la RMN en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, la conclusión actual sería, revisando las publicaciones existentes:

Es recomendable hacer una RMN preoperatoria a pacientes diagnosticadas de cáncer de mama siempre y cuando se disponga de la posibilidad de biopsia dirigida por RMN después de la prueba.^{59, 62, 64} [E]

No está justificado cambiar la estrategia quirúrgica inicial si los focos sospechosos por RMN no se han podido confirmar histológicamente, [II] [E] [EUSOBI],⁵⁹ [NCCN],⁶⁰ [FNCLCC]⁶⁵

Se recomienda hacer una RMN preoperatoria a pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en los casos en que el diagnóstico mamográfico sea difícil y que incluyan las situaciones siguientes [E]:

- Mamas densas^{59, 60} [II]
- Diagnóstico de carcinoma lobulillar invasivo^{59, 66} [III]
- Enfermedad de Paget del mugrón^{60, 65} [IV]
- Adenopatías axilares positivas por carcinoma, sin enfermedad visible con las técnicas de diagnóstico habituales^{59, 60, 64} [II]

El estudio de extensión comprende todas las pruebas complementarias necesarias para descartar la enfermedad metastásica. El riesgo de encontrar enfermedad metastásica de entrada está en función del tamaño tumoral (T) y de la afectación ganglionar (N). Así, tumores de tamaño inferior a 20mm sin afectación ganglionar tienen una baja probabilidad de presentar enfermedad metastásica de entrada y no está justificado solicitar un estudio de extensión exhaustivo; por otra parte, en el cáncer de mama localmente avanzado, la probabilidad de enfermedad metastásica es muy alta y, en estos casos, sí que es obligatorio un estudio de extensión completo (véanse las tablas 2 y 3).^{67, 68} [AJCC], [UICC]

Así, en todos las estadificaciones se debería pedir una analítica preoperatoria que incluyera ALT, AST, gama-GT y fosfatasas alcalinas. [NCCN]⁶⁰

A partir del estadio IIA estaría justificada la práctica de una radiografía simple de tórax (frontal y perfil), una ecografía hepática y una gammagrafía ósea, independientemente del resultado de la analítica. [NCCN]⁶⁰

En los estadios 0 y I estas pruebas se pedirán sólo en caso de clínica o alteración analítica sugestivas de metástasis.

Tabla 2. Definiciones del TNM en el cáncer de mama
TUMOR PRIMARIO (T)

Tx	↪ Tumor primario que no se puede evaluar
T0	↪ Sin pruebas de tumor primario
Tis	↪ Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma ductal <i>in situ</i> , carcinoma lobulillar <i>in situ</i> o enfermedad de Paget del mugrón sin tumor asociado. [Nota: la enfermedad de Paget asociada a un tumor se clasifica según el tamaño del tumor.]
T1	↪ Tumor de 2,0 cm o menos en la dimensión mayor
T1mic	↪ Microinvasión de 0,1 cm o menos en la dimensión mayor
T1a	↪ Tumor de más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm en la dimensión mayor
T1b	↪ Tumor de más de 0,5 cm pero no más de 1,0 cm en la dimensión mayor
T1c	↪ Tumor de más de 1,0 cm pero no más de 2,0 cm en la dimensión mayor
T2	↪ Tumor de más de 2,0 cm pero no más de 5,0 cm en la dimensión mayor
T3	↪ Tumor de más de 5,0 cm en la dimensión mayor
T4	↪ Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a: a) pared torácica o b) piel, sólo como se describe más adelante
T4a	↪ Extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
T4b	↪ Edema (incluye piel de naranja), ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites confinados en la misma mama
T4c	↪ T4a y T4b conjuntamente
T4d	↪ Carcinoma inflamatorio

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

Nx	↪ Ganglios linfáticos regionales que no se puedan evaluar (p. ej., previamente resecados)
N0	↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	↪ Metástasis en los ganglios linfáticos axilares móviles ipsolaterales
N2	↪ Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsolaterales, fijos o agrupados, o en los ganglios de la mamaria interna ipsolateral por imagen en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares
N2a	↪ Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsolaterales, agrupados o fijos, a otras estructuras
N2b	↪ Metástasis sólo en los ganglios de la mamaria interna ipsolateral por imagen y en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares
N3	↪ Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsolaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares, o en los ganglios de la mamaria interna ipsolateral por imagen y en presencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares o de la mamaria interna
N3a	↪ Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsolaterales con afectación de los ganglios linfáticos axilares
N3b	↪ Metástasis en los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsolaterales con afectación de los ganglios linfáticos axilares
N3c	↪ Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA (pN)

pNx	↪ Ganglios linfáticos regionales que no se puedan evaluar (p. ex., previamente resecados o no resecados para estudio patológico)
pN0	↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, sin examen adicional por células tumorales aisladas (CTA)
pN0 _(y-)	↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, inmunohistoquímica negativa
pN0 _(y+)	↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, inmunohistoquímica positiva, sin un agregado de CTA mayor de 0,2 mm
pN0 _(mol-)	↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares negativos (TI-PCR)
pN0 _(mol+)	↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares positivos (TI-PCR)
pN1	↪ Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o en los ganglios de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela, pero no por imagen
pN1mi	↪ Micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm)
pN1a	↪ Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares
pN1b	↪ Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela pero no por imagen
pN1c	↪ Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela pero no por imagen
pN2	↪ Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o en los ganglios de la cadena mamaria interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
pN2a	↪ Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (como mínimo un depósito tumoral mayor de 2,0 mm)
pN2b	↪ Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
pN3	↪ Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, en los ganglios linfáticos infraclaviculares o en los ganglios de la mamaria interna ipsolateral por imagen y en presencia de una o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en los ganglios de la mamaria interna o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales
pN3a	↪ Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (como mínimo un depósito tumoral mayor de 2,0 mm) o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares
pN3b	↪ Metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna ipsolateral por imagen y en presencia de una o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas detectadas por el ganglio centinela, pero clínicamente negativas en los ganglios de la mamaria interna
pN3c	↪ Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales

Metástasis a distancia (M)

Mx	Metástasis a distancia que no se pueden evaluar
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 3. Agrupaciones por estadios

Estadificación	
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio IIA	T0 N1 M0
	T1 N1 M0
	T2 N0 M0
Estadio IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
	T3 N1 M0
Estadio IIIA	T0 N2 M0
	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
	Cualquier T N3 M0
Estadio IIIC	Cualquier T, Cualquier N M1
Estadio IV	Cualquier T, Cualquier N M1

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA: ESTADIOS I-III

El cáncer de mama puede dividirse en dos grupos: el carcinoma intraductal, en el cual el crecimiento de las células neoplásicas está confinado al *ductus* y no se constata invasión del estroma; y el carcinoma infiltrante, en el cual ya hay invasión del estroma y por eso existe el riesgo de metástasis a nivel de los ganglios axilares y al resto de órganos.

Carcinoma *in situ*

- **Carcinoma lobulillar**

La recomendación es la exéresis de la lesión y el seguimiento de la paciente. [E]

El carcinoma lobulillar *in situ* se considera actualmente no sólo un marcador de riesgo de aparición de cáncer de mama (en cualquier cuadrante y en ambas mamas, independientemente de dónde se haya identificado la lesión), sino que también se considera una lesión preneoplásica. El riesgo global de padecer cáncer de mama es de un 21% a los 15 años, tanto en forma de carcinoma lobulillar infiltrante como ductal infiltrante, pero las histologías de los carcinomas infiltrantes son de buen pronóstico y, por eso, es excepcional que ocasionen la muerte. [SIGN]¹⁰

Una opción que hay que tener en cuenta es la administración de tamoxifeno durante un período de cinco años. [E]

Existe evidencia científica que demuestra la administración de tamoxifeno podría reducir el riesgo de aparición de lesiones malignas en pacientes con factores de riesgo. La disminución del riesgo se ha estimado entre un 44 y un 56% según grupos de edad y factores de riesgo.⁶⁹ [1+]

- **Carcinoma ductal**

El grupo de expertos recomienda la exéresis de la lesión y radioterapia. [E]

El carcinoma ductal *in situ* se caracteriza por la proliferación de células epiteliales malignas dentro del sistema ductolobulillar, sin que se observe invasión del estroma en el estudio rutinario mediante microscopio óptico. El carcinoma ductal *in situ* puede presentarse como un nódulo palpable o como una lesión no palpable detectada a través de mamografía, habi-

tualmente en forma de microcalcificaciones. El nódulo palpable es una entidad poco frecuente que habitualmente no se puede distinguir del carcinoma infiltrante. Era la presentación clínica más frecuente antes de la generalización del uso de la mamografía como método de diagnóstico precoz. En la actualidad la presentación más frecuente es la no palpable, a causa del incremento del uso de la mamografía y la puesta en marcha de programas de cribaje. [SIGN]¹⁰

Durante muchos años la mastectomía era el tratamiento de elección, ya que la exéresis quirúrgica de la lesión tenía un alto porcentaje de recidiva local. Sin embargo, diversos estudios aleatorizados han mostrado que el porcentaje de recidiva local disminuye de forma significativa cuando la radioterapia se añade a la tumorectomía. [SIGN]¹⁰

El factor de pronóstico más importante de recidiva local es el margen libre de resección. Así, se considera que márgenes invadidos están ligados a un alto porcentaje de recidiva. La recidiva en el 50% de las ocasiones es en forma de carcinoma intraductal, que no tiene que afectar al pronóstico de la paciente; pero en el otro 50%, la recidiva es en forma de carcinoma infiltrante.

En el caso de enfermedad extensa, se aconseja mastectomía más reconstrucción, o bien tumorectomía con técnicas de cirugía plástica más radioterapia. [E]

La radioterapia asociada a la exéresis local reduce el número de recidivas invasivas y no invasivas en la mama ipsolateral.⁷⁰ [1+]

Se recomienda el estudio de la axila mediante ganglio centinela en los casos de carcinoma *in situ* extenso (más de 4 cm) y/o de alto grado. [E]

Por concepto, la disección axilar no está indicada en el carcinoma *in situ*, dado que una lesión intraluminal no puede haber invadido el espacio linfático. Aun así, en torno a un 5% de ganglios axilares tienen metástasis por carcinoma en los carcinomas *in situ* de mama, seguramente debido a focos de infiltración no detectados en el estudio anatomopatológico. Por lo tanto, está justificado el estudio de la axila mediante ganglio centinela en los casos de carcinoma *in situ* extensos (más de 4 cm) y/o de alto grado, donde las probabilidades de afectación axilar son las más altas (véase «Disección del ganglio centinela»).

El tratamiento posquirúrgico con tamoxifeno se debe considerar a la hora de evitar tanto la recidiva local como la aparición de un cáncer contralateral, ya que ha demostrado reducir el porcentaje de recidiva local, pero no mejora la supervivencia en pacientes con sobreexpresión o amplificación de HER.^{69, 71} Esta decisión debe tomarse de acuerdo con la paciente y con una valoración de los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta el buen pronóstico de la enfermedad.

Carcinoma infiltrante

- **Tratamiento quirúrgico**

1. Tratamiento conservador

Los diversos estudios aleatorizados que comparan la mastectomía radical modificada (extirpación de la glándula mamaria y vaciado axilar) con el tratamiento conservador (exéresis de la lesión mamaria con márgenes no afectados, linfadenectomía axilar y radioterapia) han mostrado que éste último es el tratamiento de elección en cualquier estadio de la enfermedad. Las indicaciones dependen de la relación entre el tamaño del tumor y el volumen de la mama. La mama después de una tumorectomía tiene que quedar estéticamente correcta. La tumorectomía se obtendrá con un margen de seguridad de, como mínimo, 1 mm (microscópico).

El grupo de expertos recomienda el tratamiento conservador en los tumores menores de 50 mm siempre y cuando el volumen del pecho haga previsible que el tratamiento quirúrgico dará un buen resultado quirúrgico. [E]

Los resultados a largo plazo demuestran que no hay diferencias en la supervivencia global hasta 20 años de seguimiento. La recidiva local parece ser más alta en el grupo de tratamiento conservador, aunque los autores de un metanálisis explican la posibilidad de factores de confusión.⁷²⁻⁷⁶ [1++]

2. Tumorectomía con técnicas de cirugía plástica

En los casos en que no se pueda realizar un tratamiento conservador convencional, se valorará la oportunidad de conservar la mama con ayuda de técnicas de cirugía plástica (oncoplastia). En esta situación, es necesaria una estrecha colaboración entre el radiólogo, el oncólogo, el anatomopatólogo, el oncólogo radioterápico y el cirujano plástico. La finalidad de la cirugía plástica es facilitar la conservación de la mama en los casos en que se tenga que practicar una tumorectomía muy amplia o una hemimastectomía. Estas técnicas obtienen resultados estéticos superiores a la mastectomía con reconstrucción inmediata con una menor morbilidad. El criterio oncológico es el que prevalece, con el que se busca la exéresis del tumor con amplios márgenes de seguridad. La pérdida de volumen generada se corrige con técnicas de cirugía plástica. Estas técnicas comprenden patrones de reducción mamaria, remodelación de la mama, colgajo del músculo dorsal o del recto abdominal.^{77, 78} Posteriormente, se deberá administrar radioterapia a la mama restante siguiendo las mismas indicaciones del tratamiento conservador.

3. Mastectomía

La indicación de la mastectomía ha quedado limitada, con el paso de los años, a un número cada vez menor de situaciones. Con el conocimiento del hecho que la mastectomía no representa una ventaja con respecto a la supervivencia o el control local de la enfermedad, su indicación está limitada a los casos en que los tratamientos no han permitido controlar la enfermedad o a los casos en que la reconstrucción mamaria significaría un riesgo para la vida de la paciente.

3.1. Mastectomía con reconstrucción inmediata

Cuando se opte por la mastectomía, se puede plantear la reconstrucción inmediata, con el objetivo de disminuir el impacto psicológico.

Estas situaciones están representadas por tumores que comprometen un volumen muy importante de la glándula mamaria, bien sea por su relación entre el tamaño del tumor y el volumen de la mama o bien por ser multicéntricos, y otras indicaciones como la posibilidad de evitar, en principio, la radioterapia, el difícil control radiológico, o el deseo de la mujer; en otras ocasiones, por afectación de la piel o por compromiso del complejo areola-pezones.

Los métodos de reconstrucción más utilizados son el colgajo del músculo recto abdominal (TRAM), los expansores mamarios, el colgajo del músculo dorsal ancho y los colgajos microquirúrgicos de vasos perforantes (DIEP).⁷⁹

Si se prevé un tratamiento con radioterapia, debe remarcar que los expansores provocan dificultades técnicas para la realización de este tratamiento.

3.2. Reconstrucción mamaria diferida

Esta posibilidad se debe ofrecer a cualquier paciente que se ha sometido a una mastectomía. [E]

[NCCN], [SIGN]¹⁰

No hay ningún tipo de contraindicación relacionada con el estadio del cáncer para indicar una reconstrucción mamaria. Las contraindicaciones están relacionadas con la edad o con la enfermedad de base de la paciente. No hay un periodo de tiempo definido después del tratamiento primario para que se pueda practicar la reconstrucción mamaria.

El tipo de técnica que se debe utilizar dependerá de cada caso, y varía desde la colocación de un expansor y posteriormente una prótesis de silicona, la utilización de un colgajo abdominal o técnicas mixtas que combinan la prótesis de silicona con el colgajo de dorsal.

4. Cirugía de áreas ganglionares

4.1. Disección del ganglio centinela⁸⁰⁻⁸²

En los últimos años, la técnica del ganglio centinela se ha presentado como una opción válida frente a la disección axilar. Este abordaje de la axila puede acompañar tanto la mastectomía como la tumorectomía. La disección axilar completa no está exenta de falsos negativos y comporta una morbilidad importante.⁸³⁻⁹⁶

La disección del ganglio centinela, que tiene un alto valor predictivo negativo, se encuentra indicada en tumores de hasta 3 cm, con ciertos criterios de exclusión (cirugía axilar o mamaria reciente, radioterapia o quimioterapia previas, multicentricidad y multifocalidad tumoral, según el consenso español en Salamanca y Valencia de 2001 y el de Filadelfia, EEUU, de 2001). Este procedimiento lo tienen que llevar a cabo equipos multidisciplinares con un adiestramiento adecuado y resultados contrastados.⁹⁷⁻¹⁰⁵ Esta opción depende de la posibilidad o no de tener al alcance un centro de medicina nuclear. Sin embargo, una solución puede ser la creación de equipos «itinerantes», integrados por profesionales validados actualmente, que servirían de «tutela» a los profesionales de los centros que inicien esta técnica. Otra alternativa sería la distribución de áreas de influencia de los centros que actualmente hacen la técnica.

La morbilidad posoperatoria del ganglio centinela es muy inferior a la de la linfadenectomía. La tasa de falsos negativos en centros con experiencia se sitúa por debajo del 5%, pero todavía está por definir el valor real del ganglio centinela en la cadena mamaria interna (aunque han aparecido casos con afectación metastásica exclusiva en esta localización). La alternativa al ganglio centinela es la realización de la linfadenectomía axilar, pero dentro de los parámetros referidos (tumores menores de 3 cm) no se tiene que considerar como una mejor opción, ya que también presenta falsos negativos y la morbilidad posquirúrgica puede provocar discapacidades duraderas.^{92, 106-109}

Se recomienda realizar la técnica del ganglio centinela en pacientes con carcinomas infiltrantes de hasta 3 cm de diámetro. [E]

En la reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama, realizada en Murcia el 24 de noviembre de 2006 y presentada, bajo los auspicios de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, en Madrid el 2 de marzo de este año, se aceptan los criterios que se presentan a continuación para la realización de la mencionada técnica:

Criterios de indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela

1. Carcinomas infiltrantes de hasta 3 cm de diámetro (aceptable en pacientes T2 con axila negativa, clínica y ecográficamente, con o sin punción con aguja fina).
2. En tumores multifocales es posible y en los multicéntricos es aceptable, aunque con pruebas limitadas.
3. En casos de tumor intraductal extenso (superior a 4 cm) y/o de alto grado y/o con comedonecrosis y/o que se tratarán con mastectomía.
4. En el cáncer de mama masculino se puede aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en el femenino.
5. La realización de una biopsia escisional previa *no contraindica* la realización de la técnica, siempre que no haya criterios de exclusión y se realice antes de un mes.
6. Es aceptable, con un buen grado de comprobación científica, previamente al tratamiento general primario con finalidad de rescate para cirugía conservadora.

Criterios de exclusión o contraindicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela

1. Verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, como mínimo, estudio citológico compatible con metástasis a los ganglios linfáticos sospechosos.
2. Existencia de intervención quirúrgica y/o radioterapia previa.
3. Carcinoma inflamatorio.

4. NO está indicada antes de terapia general primaria en el carcinoma localmente avanzado con intención terapéutica, ni después de terapia general primaria, excepto en el caso de un ensayo clínico específico para el estudio y validación de la técnica.
5. NO existen resultados para recomendar la técnica en las mujeres gestantes.
6. NO existen resultados para recomendar la técnica en los casos de cirugía plástica previa de aumento o reducción mamaria.
7. NO existen resultados para recomendar nuevamente la técnica en los casos de cirugía conservadora previa con ganglio centinela.

4.2. Disección axilar

Se recomienda la disección axilar en las situaciones siguientes [PBP]:

- Cuando la axila es positiva para malignidad.
- Cuando no es posible la disección del ganglio centinela.
- Cuando la disección del ganglio centinela demuestra metástasis.

En cualquier caso, la disección axilar incluirá, como mínimo, la disección de los niveles I y II. [PBP]

Según diversas GPC nacionales de cáncer de mama no hay consenso en la manera de tratar la axila en las pacientes con cáncer de mama. La guía NCCN⁶⁰ considera que la disección axilar es una opción, a la espera de datos que demuestren un impacto en la supervivencia, al contrario que el grupo SIGN,¹⁰ que recomienda esta técnica.

• Tratamiento general

1. Tratamiento general primario

La administración de quimioterapia primaria ha demostrado beneficios en los estadios II, IIIA y IIIB y se considera una opción válida. [OC]

La administración clásica del tratamiento general ha sido en régimen complementario posquirúrgico. Sin embargo, aunque no está definida la correcta secuencia de tratamientos en el cáncer de mama, en los últimos años ha aumentado la tendencia a anteponer el inicio del tratamiento general a la intervención quirúrgica.

Se han publicado estudios aleatorizados en estadios II, IIIA y IIIB que demuestran que:¹¹⁰⁻¹¹²

1. Los tratamientos generales primarios permiten incrementar el porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador. [1+]
2. No hay diferencias en cuanto a supervivencia sin enfermedad y supervivencia general entre la quimioterapia primaria y la quimioterapia posquirúrgica. [1+]
3. Las pacientes después de quimioterapia primaria tienen una tasa de ganglios axilares metastásicos inferior a la de las que no reciben este tratamiento.
4. Las pacientes que presentan respuesta completa patológica al tratamiento general primario tienen una mejor supervivencia que las que no responden. La respuesta es, por lo tanto, un factor de pronóstico.
5. El tratamiento general primario permite el estudio de los diferentes factores de predicción de respuesta que pueden ser útiles en el futuro a la hora de escoger el mejor tipo de tratamiento general individual para cada paciente.

La pauta de tratamiento más habitual incluye secuencias o combinaciones de antraciclinas y taxanos. En las enfermas posmenopáusicas y con tumores con receptores hormonales positivos, el tratamiento primario con hormonoterapia ha mostrado que no empeora la supervivencia y, en cambio, sí que aumenta la tasa de cirugía conservadora.¹¹³⁻¹¹⁷ [1+] [CCO]

En los casos de sobreexpresión o amplificación del HER-2, diferentes estudios en fase 2 han mostrado un incremento de la actividad antitumoral del trastuzumab administrado en combinación o en secuencia con quimioterapia.^{118, 119} [1++]

El tratamiento indicado una vez valorada la respuesta al tratamiento primario con quimioterapia u hormonoterapia es la intervención quirúrgica. El tipo de intervención quirúrgica, tumorectomía frente a mastectomía, se valorará de forma individual. En los casos en los cuales sea factible, se realizará una tumorectomía con disección axilar. La tumorectomía después del tratamiento general tiene que adecuarse al volumen del tumor residual, no al que presentaba al inicio del tratamiento. Es conveniente considerar desde el inicio del tratamiento la colocación de un tutor metálico que, en el caso de máxima respuesta, facilita la disección del área donde se localizaba el tumor inicial. En los casos de respuesta completa por imagen, se tendrá que reseca el segmento mamario señalado previamente con un tutor metálico. En los casos de multifocalidad, se podrá practicar un tratamiento conservador cuando los tumores estén próximos y el resultado estético previsto sea bueno; no así en los casos de multicentricidad, en los cuales se recomienda la mastectomía con reconstrucción.

2. Tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado

En pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado, el tratamiento con quimioterapia es la indicación obligada. [E]

El tratamiento busca un rápido control de la enfermedad general y un mejor control de la enfermedad local que facilite el papel de la intervención quirúrgica y la radioterapia. El tratamiento que se utilizará será una combinación o secuencia basada en antraciclinas y taxanos.¹¹⁷ [CCO]

En los casos de sobreexpresión o amplificación del HER-2, diferentes estudios en fase 2 han mostrado un incremento de la actividad antitumoral del trastuzumab administrado en combinación o en secuencia con quimioterapia.^{118, 119}

Antes de la intervención quirúrgica se tiene que valorar la respuesta con mamografía/ecografía, teniendo en cuenta cuál ha sido el método inicial de estudio para que sea el mismo. El tipo de intervención quirúrgica que se indicará dependerá de la situación del tumor después de los tratamientos quimioterapéuticos.¹²⁰ Se valorará la factibilidad de conservar la mama con ayuda de técnicas de cirugía plástica. Si no se ha comprobado una buena respuesta al tratamiento o no es suficiente como para permitir conservar la mama, se valorará la necesidad de una segunda línea antes de la intervención quirúrgica. Se recomienda administrarla antes del tratamiento quirúrgico, con el fin de poder valorar la respuesta a esta segunda línea y, a continuación, se procederá al tratamiento quirúrgico. Al finalizar los tratamientos quimioterapéuticos se iniciará la radioterapia. Se procederá a la irradiación para garantizar el control local de la enfermedad.¹²¹

Las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos, una vez finalizada la quimioterapia, seguirán tratamiento secuencial con tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa o bien inhibidores de la aromatasa de inicio o después de 2/3 años de tamoxifeno hasta cinco años. [E]

3. Tratamiento general complementario

Se recomienda el tratamiento general complementario en pacientes con cáncer de mama. [E]

Diversos estudios aleatorizados y metanálisis han mostrado, de forma concluyente, el beneficio de los tratamientos generales en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. [E]

Este beneficio se ha demostrado tanto en los tumores con ganglios positivos [1+] como en los tumores con ganglios negativos. [1+]

De estos estudios, se pueden obtener diversas conclusiones. Con respecto a la administración de quimioterapia posquirúrgica.¹²²⁻¹²⁵

- La administración de poliquimioterapia es superior a la monoterapia.
- La duración óptima de la quimioterapia se deberá adaptar al tipo de pauta escogida.

- Los regímenes con antraciclinas son ligeramente más activos que el CMF.
- Las combinaciones y/o secuencias de antraciclinas y taxanos tienen una indicación bien definida en casos de ganglios positivos. Aún está por concretar su definición de indicación en casos de ganglios negativos.¹²⁶
- Las dosis de antraciclinas utilizadas no provocan una excesiva toxicidad cardíaca a largo plazo.
- No hay resultados indicativos sobre el beneficio de la quimioterapia en dosis altas en el cáncer de mama.
- Existe poca información sobre los beneficios de la quimioterapia posquirúrgica en las pacientes de más de 70 años.
- Se ha demostrado que en los tumores con receptores hormonales positivos, la adición de hormonoterapia, una vez finalizada la quimioterapia, beneficia la supervivencia global.^{93, 123} [1+]

En pacientes con tumores con receptores hormonales positivos se aconseja un tratamiento de hormonoterapia después de la quimioterapia. [E]

- El tratamiento de quimioterapia recomendado contempla las siguientes alternativas de forma estándar:

Combinaciones que no contienen trastuzumab:

- FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida¹²⁷⁻¹²⁹
- CAF: ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo¹³⁰
- FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida¹³¹
- AC: doxorubicina y ciclofosfamida¹²⁵
- AC seguido de paclitaxel^{132, 133}
- EC: epirubicina y ciclofosfamida¹³⁴
- TAC: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida¹³⁵
- A seguido de CMF: doxorubicina seguido de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo¹³⁶
- E seguido de CMF: epirubicina seguido de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo¹³⁷
- CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo¹³⁸
- AC con dosis intensificada seguido de paclitaxel¹³⁸
- A-T-C con dosis intensificada: doxorubicina seguido de paclitaxel y seguido de ciclofosfamida¹³⁸
- FEC seguido de docetaxel¹³⁹
- TC: docetaxel y ciclofosfamida¹⁴⁰

Combinaciones que contienen trastuzumab:

- AC seguido de paclitaxel con trastuzumab¹⁴¹
- Docetaxel y trastuzumab seguidos de FEC¹⁴²
- TCH: docetaxel, carboplatino, trastuzumab¹⁴³
- Combinaciones aprobadas de quimioterapia para, como mínimo, 4 ciclos seguidos de trastuzumab¹⁴⁴
- AC seguido de docetaxel con trastuzumab¹⁴²

→ El tratamiento general se tendrá que iniciar preferentemente en un intervalo inferior a las seis semanas después de la intervención quirúrgica. [E]

Por lo que respecta a la administración de hormonoterapia posquirúrgica:¹⁴⁵⁻¹⁵⁰

- La decisión de administración de hormonoterapia viene dada por la presencia de receptores hormonales en el tumor primitivo. La hormonoterapia no es eficaz en los tumores con receptores hormonales negativos
- La determinación de los receptores hormonales se realiza por inmunohistoquímica. Se consideran positivos cuando son iguales o superiores al 10%.
- El tamoxifeno ha sido el fármaco más utilizado habitualmente en la hormonoterapia posquirúrgica. Los inhibidores de la aromatasas (anastrozol, exemestano y letrozol) administrados tanto de inicio como en secuencia después del tamoxifeno han mostrado un beneficio superior en la reducción del riesgo de recaída con respecto al tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con tumores hormonodependientes.¹¹⁶ [CCO]

- La ablación ovárica produce beneficios parecidos a los de las pautas de quimioterapia sin antraciclina en pacientes premenopáusicas. Sin embargo, no hay resultados indicativos de que la asociación de quimioterapia y ablación ovárica produzca beneficios mayores. La combinación de diversos tratamientos hormonales no ha sido lo bastante estudiada en situación de complementariedad.
- La duración del tratamiento con tamoxifeno debe ser de 5 años.
- El tratamiento hormonal aconsejado contempla las opciones siguientes:
 - En las pacientes premenopáusicas se pueden utilizar las siguientes alternativas de forma estándar:
 - Tamoxifeno: 20 mg/día durante cinco años
 - Ablación ovárica temporal con análogos de la luteinización-releasing hormona (hormona liberadora de la hormona luteinizante, LH-RH) administrados durante dos años ± tamoxifeno durante 5 años.
 - Ablación ovárica definitiva con técnicas de irradiación pélvica o quirúrgica
 - En las pacientes posmenopáusicas se pueden utilizar las siguientes opciones:
 - Tamoxifeno: 20 mg/día durante tres o cinco años, pero seguido de un inhibidor de aromatasa entre 2 y 5 años (exemestano, letrozol, anastrozol)
 - Anastrozol o letrozol durante cinco años¹⁵¹⁻¹⁵³

En las pacientes que siguen quimioterapia, el tratamiento hormonal se iniciará cuando ésta finalice. En las pacientes que rechacen la quimioterapia y tengan tumores con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal puede ser una alternativa válida y se aconseja, en las pacientes premenopáusicas, goserelina durante 2-3 años con tamoxifeno durante 5 años; en las posmenopáusicas, inhibidores de aromatasa tal como se ha especificado previamente.

En pacientes con tumores que sobreexpresan o tienen amplificación de HER, se recomienda un tratamiento con trastuzumab además de la quimioterapia. [E]

En aquellos casos en que los tumores sobreexpresen o tengan amplificación del HER-2, la adición de trastuzumab reduce significativamente el riesgo de recaída y de mortalidad. El beneficio demostrado es selectivo, de momento, sobre las mujeres que han recibido quimioterapia posquirúrgica.^{141, 142, 144} [1+]

El tiempo aconsejado de administración de trastuzumab es de un año, pero los resultados, aún pendientes, de los estudios en fase III, determinarán si pautas de duración diferente mejoran el beneficio.^{141, 142, 144}

Radioterapia

Se recomienda tratamiento con radioterapia posquirúrgica complementaria a cirugía conservadora en todas las pacientes, así como después de una intervención quirúrgica radical en las de mal pronóstico local. [E]

Diversos estudios han demostrado que la radioterapia complementaria posquirúrgica a intervención quirúrgica reduce la tasa de recaída en la mama y en las áreas ganglionares y mejora la supervivencia.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ [2++] [ASCO]¹⁵⁷

La radioterapia posquirúrgica se deberá iniciar antes de los seis meses posteriores al tratamiento quirúrgico.^{158, 159} [2++]

En caso de no administración de quimioterapia posquirúrgica, la radioterapia se podrá iniciar a partir de los 15 días tras la intervención quirúrgica, y se recomienda hacerlo antes de 2 meses.^{160, 161}

En caso de administración de tratamiento general, dependerá del tipo de pauta usada:

- *Pautas con antraciclina*: se iniciará a las 2-4 semanas del último ciclo con antraciclina. Se podrá valorar excepcionalmente la concomitancia.¹⁶²⁻¹⁶⁴ [2++]
- *Pautas sin antraciclina*: se podrá realizar concomitantemente.^{165, 166} [2++]

En caso de realizarse después de la quimioterapia primaria, la radioterapia se basará en el estadio de peor pronóstico: TN inicial (clínico) o pTN posquirúrgico (patológico). [E] [PBP]

En caso de realizarse después de la intervención quirúrgica reparadora, la radioterapia se realizará siguiendo las mismas indicaciones que en el tratamiento quirúrgico previo, conservador o radical, y, en general, no se administrará sobreimpresión por la dificultad de localizar el lecho quirúrgico (excepto en el caso en que se haya marcado). Se considera contraindicación absoluta el embarazo y contraindicaciones relativas la irradiación previa y las enfermedades autoinmunes o del colágeno.¹⁶⁷

1. Carcinoma ductal *in situ*

Se recomienda radioterapia de mama (45-50 Gy) de forma estándar después del tratamiento quirúrgico conservador.¹⁶⁸ [2++]

Se puede administrar una sobreimpresión en los casos de márgenes insuficientes o edad inferior a 45 años.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ [2++]

En caso de tratamiento quirúrgico radical, no se recomienda radioterapia, pero en presencia de márgenes insuficientes se puede valorar la radioterapia de la pared torácica (45-50 Gy). [PBP]

2. Carcinoma lobulillar *in situ*

Dado que el riesgo de recidiva local del carcinoma lobulillar *in situ* es mínimo, no se recomienda radioterapia. [E]¹⁷² [2++]

3. Carcinoma microinfiltrante e infiltrante

En relación con la radioterapia de los tumores infiltrantes de mama, complementaria a intervención quirúrgica, se tendrían que considerar una serie de volúmenes:

- **Mama:** en caso de tratamiento quirúrgico conservador se aconseja radioterapia de mama (45-50 Gy) [1++]. También estará indicada en las pacientes con tumores avanzados y que no sean resecables después de la quimioterapia prequirúrgica (45-54 Gy).
- **Sobreimpresión del lecho quirúrgico:** se recomienda sobreimpresión del lecho quirúrgico (10-26 Gy) a las pacientes de una edad inferior a 60 años si los márgenes son insuficientes (inferiores a 1 mm) o hay un extenso componente intraductal.
- **Sobreimpresión del tumor:** se recomienda sobreimpresión del tumor (20-35 Gy) a las pacientes inoperables.
- **Pared torácica:** en el caso de tratamiento quirúrgico radical, se recomienda radioterapia de pared torácica (45-50 Gy) de forma estándar en caso de T3 o T4, afectación de 4 o más ganglios o márgenes insuficientes. En este último caso, se recomienda sobreimpresión radioterápica del lecho quirúrgico (10-20 Gy). Si la paciente tiene de 1 a 3 ganglios positivos, se tiene que valorar individualmente la radioterapia de pared torácica (45-50 Gy).
- **Región supraclavicular:** se recomienda radioterapia (45-50 Gy) en caso de afectación de 4 o más ganglios axilares y ausencia de linfadenectomía axilar sin estudio del ganglio centinela. En caso de afectación de 1 a 3 ganglios o linfadenectomía insuficiente se tiene que valorar individualmente la radioterapia.¹⁷³⁻¹⁷⁵ En caso de afectación de ganglios supraclaviculares se procederá a su irradiación y se valorará una sobreimpresión (10-30 Gy).
- **Región axilar:** sólo se recomienda radioterapia de la región axilar (45-50 Gy) en caso de enfermedad voluminosa (porcentaje de ganglios afectados igual o superior al 75% o ganglio afecto de tamaño superior a 1,5 cm) o persistente, o bien en el supuesto de que no se haya realizado la linfadenectomía axilar o ésta sea insuficiente, sin estudio del ganglio centinela.
- **Región mamaria interna:** se valorará radioterapia (45-50 Gy) en caso de afectación ganglionar en este nivel o en estadios localmente avanzados.

Notas:

Se puede contemplar el hipofraccionamiento en las pacientes de edad avanzada o con comorbilidad importante.¹⁷⁶

La irradiación parcial de la mama sólo se contempla en el marco de ensayos clínicos. [NCCN]⁶⁰

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA EN ESTADIO IV

La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico del cáncer de mama es un fenómeno poco frecuente; ocurre en menos de un 5% de todos los casos. No obstante, la diseminación más allá de la glándula mamaria se puede manifestar al cabo de unos años del primer diagnóstico y tratamiento del tumor primario, a pesar de haberse administrado un tratamiento complementario. La evolución de la enfermedad general es muy variable, desde algunos casos en los que la supervivencia es muy corta (de pocos meses) hasta aquellos casos en los que el curso de la enfermedad es muy lento, prácticamente sin síntomas y la expectativa de vida es más larga. En términos generales, la supervivencia media se sitúa en torno a los 24-36 meses desde el momento de su diagnóstico, y las posibilidades de curación son muy escasas, aunque hay que reconocer que hay una pequeña fracción de pacientes con una excelente respuesta al tratamiento y una ausencia de progresión de la enfermedad que se prolonga muchos años; en este caso su supervivencia resulta ser prácticamente similar a la de la población de mujeres de la misma edad sin una neoplasia.¹⁷⁷

Los objetivos que persigue el tratamiento de la enfermedad diseminada es la paliación de los síntomas, alargar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y, si es posible, mejorar la supervivencia.

Las diferentes modalidades terapéuticas, como por ejemplo la hormonoterapia, la quimioterapia, el tratamiento dirigido a diana, la indicación de radioterapia o el tratamiento con bifosfonatos, pretenden alcanzar estos objetivos, pero la forma de combinarlas depende de las características de la paciente y de la enfermedad.

Existe un conjunto de variables que condicionan la respuesta al tratamiento, que son: a) los criterios de hormonosensibilidad, definida por la expresión de los receptores hormonales, y la respuesta previa a un tratamiento hormonal; b) la sobreexpresión o amplificación del gen HER-2; c) el intervalo sin enfermedad; d) la extensión y localización de las metástasis; e) la edad de la paciente; f) el tipo de tratamiento administrado previamente, sea de forma complementaria o en la enfermedad diseminada y, en último término, de la respuesta obtenida.

Tratamiento hormonal

El tratamiento hormonal se puede utilizar en las mujeres que tienen un tumor con criterios de hormonosensibilidad, con afectación visceral mínima o bien con afectación de tejidos blandos y/o óseos. La tolerancia a este tipo de tratamiento acostumbra a ser buena y las posibilidades de respuesta son de alrededor de un 50-60%, con una mediana de respuesta alrededor de un año.¹⁷⁷ En las pacientes en que se observa una respuesta de suficiente duración es posible observar una respuesta a una segunda línea e incluso a una tercera.

En las mujeres premenopáusicas el tratamiento recomendado es la ablación ovárica o bien la administración de análogos de la LH-RH junto con tamoxifeno. [E]

Hace unos años un metanálisis que incluyó pocos estudios y un cierto número de enfermas mostró que el mayor beneficio se obtenía en la asociación de los análogos y tamoxifeno.¹⁴⁹ [1+] No obstante, no existe un estudio comparativo entre análogos de la LH-RH combinados con tamoxifeno frente a tamoxifeno en monoterapia. Si bien no existen bastantes resultados indicativos derivados de estudios aleatorizados en pacientes premenopáusicas, algunas guías han propuesto la utilización de una combinación de análogos de la LH-RH e inhibidores de la aromatasa.

En mujeres posmenopáusicas con cáncer metastásico hormonosensible se recomienda tratamiento de primera línea con inhibidores de la aromatasas de tercera generación. [E]

En las mujeres posmenopáusicas los inhibidores de la aromatasas de tercera generación (en especial el letrozol y el exemestano) han mostrado ser superiores al tamoxifeno en el tratamiento de primera línea del cáncer metastásico hormonosensible.^{152, 178, 179} [1+]

En las mujeres posmenopáusicas que presentan una progresión de su enfermedad en curso, la administración de fulvestrant ha mostrado tener una eficacia comparable a la del anastrozol.^{180, 181} [1+] Por esta razón se ha propuesto como alternativa de tratamiento de segunda línea, aunque existe una menor fuerza probatoria de su actividad cuando ha existido progresión de la neoplasia en curso.

En las enfermas que presentan síntomas graves o metástasis de rápida evolución, o bien después de la progresión a dos-tres líneas de hormonoterapia, se recomienda la utilización de quimioterapia. [E]
[NCCN]⁶⁰

Tratamiento general

Las pacientes con tumores no hormonosensibles, o que presentan las características de mayor agresividad mencionadas previamente, se benefician de recibir tratamiento con quimioterapia. [E]

En el planteamiento del tratamiento citostático hay que diferenciar a las pacientes cuyos tumores presentan sobreexpresión del gen HER-2 de aquéllas que no lo tienen. En esta última situación (sin HER-2) existen diferentes pautas de tratamiento que han mostrado tener actividad en el tratamiento de primera línea. La combinación de diferentes citostáticos ha demostrado tener un mayor índice de respuesta y un mayor tiempo sin progresión en comparación con la administración de un solo fármaco. Un metanálisis publicado hace unos años corroboró este aspecto y, al mismo tiempo, detectó que la utilización de antraciclinas comportaba un incremento de la actividad antitumoral.¹⁸² [1+] La mayor parte de los estudios han mostrado un beneficio de la combinación de las antraciclinas y los taxanos en comparación con la monoterapia con antraciclinas. Por otro lado, al menos un estudio aleatorizado ha mostrado un incremento del índice de respuesta con la combinación, sin una traducción en alcanzar un aumento de la probabilidad de supervivencia o del tiempo sin progresión hasta la falla de tratamiento; la combinación se asoció con un mayor riesgo de toxicidad.¹⁸³ [1+] Por otro lado, un estudio aleatorizado que comparó la administración secuencial de adriamicina y docetaxel frente a la combinación de ambos medicamentos mostró que la toxicidad, en especial la medular, era menor en el grupo de tratamiento secuencial comparado con el grupo de tratamiento combinado de inicio, sin que este último grupo presentara un mayor riesgo de progresión tumoral.¹⁸⁴

Existen diferentes pautas de tratamiento que han mostrado una clara actividad antitumoral: por una parte, tal como se ha comentado, las combinaciones de taxanos y antraciclinas, pero también son una alternativa las combinaciones de taxanos y gemcitabina u otros citostáticos.¹⁸⁵

No existe una fuerza probatoria clara referente al número de ciclos de quimioterapia a administrar. La mayor parte de estudios con quimioterapia han planteado que el tratamiento se administrara hasta una indicación de progresión o toxicidad. Por otro lado, existe una cierta controversia referente al papel de la quimioterapia de mantenimiento. Un estudio italiano en que se aleatorizó a las pacientes a recibir paclitaxel semanal o a observación no mostró diferencias significativas en el tratamiento de mantenimiento.¹⁸⁶ Por su parte, un estudio del grupo GEICAM mostró cómo la adición de seis ciclos de doxorubicina liposomal pegilada era capaz de alargar el tiempo sin progresión en cuatro meses respecto al grupo que no había recibido quimioterapia de mantenimiento.¹⁸⁷ No obstante, no existe una recomendación clara por lo que respecta al uso del tratamiento citostático de mantenimiento. En las pacientes con tumores con expresión de receptores hormonales, no existe ningún estudio aleatori-

zado que demuestre un beneficio de la administración de hormonoterapia de mantenimiento al acabar un tratamiento citostático, aunque acostumbra a ser una práctica bastante seguida.

En la progresión de la enfermedad después de haber recibido terapia de primera línea se sugiere la administración de los citostáticos que no se hayan utilizado en la primera línea. Un estudio aleatorizado demostró el papel de la capecitabina combinada con docetaxel después de la progresión a la primera línea de quimioterapia, con la observación de un beneficio de la combinación.¹⁸⁸ [1+]

Tratamiento en tumores con HER-2

En pacientes con tumores que presentan amplificación del HER-2 se recomienda un tratamiento combinado de trastuzumab y quimioterapia. [E]

Para los tumores que presentan amplificación del HER-2 se dispone en la actualidad del anticuerpo monoclonal denominado *trastuzumab*, que ha mostrado tener un alto grado de actividad. Administrado en monoterapia es posible observar un índice de respuesta del 13-20% con una duración de la respuesta de 10 meses.¹⁸⁹

Dos estudios aleatorizados han puesto de manifiesto que la combinación de trastuzumab y quimioterapia con antraciclinas o taxanos alcanza un índice de respuesta y un tiempo sin progresión muy superiores en comparación con el grupo de enfermas que no recibían el anticuerpo.^{190, 191} [1+]. Sin embargo, la combinación de trastuzumab y antraciclinas se ha asociado con un mayor riesgo de cardiotoxicidad. Por este motivo se recomienda hacer un seguimiento periódico de la actividad ventricular y detener de forma temporal o definitiva la administración del mencionado anticuerpo. Por otro lado, a pesar de que en los estudios realizados la administración de trastuzumab combinado con la quimioterapia se mantenía hasta la progresión de la enfermedad, en la práctica clínica, después de haber obtenido el máximo efecto de la combinación se propone a la paciente seguir el tratamiento con trastuzumab en monoterapia de mantenimiento.

En el caso de aparición de progresión de la enfermedad, una alternativa recomendada, aunque no se dispone de una demostración procedente de estudios clínicos aleatorizados, es introducir un citostático diferente, como la vinorelbina o la capecitabina, o los derivados del platino, entre otros.¹⁹² [1+] No obstante, un estudio aleatorizado que comparó la administración de lapatinib y capecitabina con la administración de capecitabina sola mostró un claro beneficio de la combinación, y se considera, en la actualidad, el tratamiento estándar.¹⁹³ [1+]

Otros tratamientos dirigidos a diana

Más recientemente se ha demostrado el papel de la combinación de bevacizumab y paclitaxel semanal como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama diseminado sin HER-2, con el que se ha observado un incremento del índice de respuesta y de su duración, sin haberse detectado todavía diferencias en la supervivencia.¹⁹⁴ [1+] De igual manera, la combinación de docetaxel y bevacizumab también ha mostrado un beneficio en comparación con la monoterapia con docetaxel y, aunque las diferencias son de magnitud algo menor, la reducción del riesgo de progresión es más alta en el grupo del tratamiento combinado.¹⁹⁵ En el momento actual se están llevando a cabo diferentes estudios aleatorizados que usan fármacos dirigidos a dianas terapéuticas y que permitirán ofrecer otras alternativas terapéuticas a las pacientes y cabe la posibilidad de poder ofrecer un tratamiento individualizado según las características biológicas de cada tumor.

Tratamiento de determinadas localizaciones de la enfermedad diseminada

Como ya se ha comentado anteriormente, el tratamiento de la enfermedad avanzada debe adaptarse a la forma de presentación de la misma, a las características biológicas del tumor y al estado de la enfermedad. Determinadas localizaciones metastásicas se pueden beneficiar de la administración de radioterapia paliativa en el caso de metástasis óseas o cerebrales múltiples.

Cuando se detecta una lesión metastásica única se recomienda su extirpación. [E]

Por otro lado, cuando sólo se detecta una lesión metastásica única se recomienda su extirpación por dos razones: en primer lugar para descartar un segundo tumor primario (tal como ocurre en un alta proporción de nódulos pulmonares únicos en pacientes con un antecedente de cáncer de mama); en segundo lugar porque la exéresis se puede asociar a un incremento del tiempo sin progresión, si bien este aspecto sólo se ha podido demostrar en un estudio aleatorizado en el caso de metástasis cerebral única. En este estudio las pacientes con una lesión única cerebral fueron aleatorizadas a intervención quirúrgica y radioterapia posterior frente a biopsia y radioterapia en exclusiva.¹⁹⁶ [1+]

Por último, en el tratamiento de las metástasis óseas, la utilización de bifosfonatos, en especial el ácido zoledrónico, ha demostrado reducir la incidencia de las complicaciones relacionadas con la progresión de la enfermedad ósea, con una reducción de la morbilidad y con un alto rendimiento en la paliación de estas pacientes.

Se recomienda la administración de bifosfonatos, en especial el ácido zoledrónico, y/o radioterapia en el caso de presentación de metástasis sintomáticas. [E]

La duración del tratamiento no está claramente establecida; de hecho, algunas guías han recomendado mantener su administración hasta que el estado de la enferma no recomiende continuar su administración. No obstante, la mayor parte de los estudios no prolongan el tratamiento más allá de dos años.

De forma individualizada, se puede contemplar la extirpación del tumor local para evitar complicaciones posteriores al crecimiento, local o a distancia, siempre y cuando exista un control de la enfermedad general.

RECIDIVA LOCAL

La recidiva local se define por la reaparición de la neoplasia en el terreno tratado previamente con intervención quirúrgica, sea ésta conservadora o radical. El diagnóstico de la recurrencia local tiene que estar confirmado histológicamente mediante PAAF o biopsia. En los casos de recurrencia local después de un tratamiento conservador, tiene que diferenciarse de un segundo tumor primario. Esta situación puede diferenciarse según la ubicación de la tumoración. Una vez confirmada la recidiva local, se recomienda la realización de una estadificación completa para descartar la presencia de diseminación a distancia. Todas las pacientes con recidiva invasiva tienen riesgo de recidiva general y deberá considerarse un tratamiento complementario general. [OC4].

Se deben diferenciar dos situaciones:

- a) La recurrencia local en el lecho de la tumorectomía después de un tratamiento conservador.
- b) La recurrencia local en la cicatriz después de una mastectomía.

Recurrencia local después de un tratamiento conservador

El tratamiento se basa en la mastectomía radical modificada (mastectomía junto con linfadenectomía axilar). [E]

En casos seleccionados, se puede plantear una nueva tumorectomía siempre que el volumen de la recurrencia así lo permita; en algunos de estos casos se puede plantear una nueva irradiación.

Recurrencia local después de una mastectomía radical modificada

Cuando la lesión es única o el número de nódulos cutáneos lo permita, la primera opción que hay que plantear es la extirpación completa de la lesión, siempre que el volumen de la enfermedad lo permita. Una vez realizada la exéresis, si la paciente no ha recibido radioterapia, se tiene que plantear una irradiación del lecho quirúrgico y de las cadenas ganglionares.

Si hay una recurrencia difusa en todo el lecho de la mastectomía previa, se recomienda iniciar un tratamiento general siguiendo el algoritmo número 4.

Diversos estudios han mostrado que la recurrencia local es el anuncio de una recaída general, pero hasta el momento, en los casos de las pacientes que presentan una recurrencia local, no se ha podido demostrar la utilidad de la administración de un tratamiento general para retrasar la aparición de las metástasis a distancia.

RECIDIVA REGIONAL

Una recidiva regional se define por la reaparición de neoplasia en los ganglios axilares, supraclaviculares y/o la mamaria interna, con un resultado negativo del estudio de extensión.

Si la recidiva axilar es abordable quirúrgicamente, se realizará exéresis seguida de radioterapia de la axila y de la región supraclavicular si estas zonas no hubieran sido irradiadas previamente; en el caso de radioterapia previa se tendrá que valorar una reirradiación. En todos los casos, se valorará un tratamiento general.

RECIDIVA GENERAL

La recomendación es seguir los criterios marcados en el algoritmo número 5 de la enfermedad con metástasis.

SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE

La finalidad del seguimiento es el diagnóstico de la recidiva local y general, así como de las segundas neoplasias o la detección de complicaciones y toxicidades derivadas de los diferentes tratamientos. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado que el diagnóstico precoz de la recidiva beneficie la supervivencia de estas pacientes. Por ello no están justificadas la práctica de pruebas complementarias como, por ejemplo, las radiografías de tórax, gammagrafías óseas e, incluso, los marcadores tumorales séricos (CA15.3 i CEA).¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Estas pruebas sólo se realizarán cuando la paciente presente algún síntoma que sugiera la reaparición de la enfermedad. El tratamiento de la recidiva local y de las segundas neoplasias, tanto mamarias como de otras localizaciones, puede influir en la supervivencia. Así pues, y siguiendo los criterios de la ESMO, se aconseja:²⁰⁰

- Historia clínica y exploración física cada 3-6 meses durante los tres primeros años, después cada 6-12 meses hasta el quinto año y, después, cada 12 meses.
- Mamografía bilateral después de intervención quirúrgica conservadora y contralateral en el caso de intervención quirúrgica radical, cada 1-2 años.

BIBLIOGRAFIA

1. Saura RM, Gimeno V, Bañeres J, Blanco C, Colomer R, Serrano P, *et al.* Desarrollo de indicadores de proceso y resultado y evaluación de la práctica asistencial oncológica. Barcelona: Institut Universitari Avedis Donabedian. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (April 2007) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible a: www.nice.org.uk; 2007.
3. Izquierdo A, Gispert R, Saladie F, Espinàs JA. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer de mama. *Med Clin Monogr (Barc)* 2008;9(11):50-2.
4. Cleries R, Ribes J, Esteban L, Martínez JM, Borrás JM. Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann Oncol* 2006; 17(12):1783-91.
5. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, *et al.* Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(17):1784-92.
6. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol* 1996; 14(5):1730-6.
7. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, *et al.* Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. *Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA* 1997;277(12):997-1003.
8. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. *Breast carcinoma: risk and detection.* Philadelphia, PA: Saunders; 1981.
9. Morris KT, Pommier RF, Morris A, Schmidt WA, Beagle G, Alexander PW, *et al.* Usefulness of the triple test score for palpable breast masses; discussion 1012-3. *Arch Surg* 2001;136(9):1008-12.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of breast cancer in women; 2005.
11. Cady B, Steele GD, Jr., Morrow M, Gardner B, Smith BL, Lee NC, *et al.* Evaluation of common breast problems: guidance for primary care providers. *CA Cancer J Clin* 1998;48(1):49-63.
12. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1997;79(6):1203-10.
13. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, *et al.* Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745-51.
14. Sickles EA. Practical solutions to common mammographic problems: tailoring the examination. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151(1):31-9.
15. Sickles EA, Ominsky SH, Sollitto RA, Galvin HB, Monticciolo DL. Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: methodology and results of 27,114 examinations. *Radiology* 1990;175(2):323-7.
16. Di Maggio C. State of the art of current modalities for the diagnosis of breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31 Suppl 1:S56-S69.
17. D'Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, Bohm-Velez M, Evans WP, III, Farria DM, *et al.* Nonpalpable breast masses. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR). URL disponible a: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonWomenImagingBreastWorkGroup/PalpableBreastMassesDoc3.aspx; 2005.
18. American College of Radiology (ACR). *ACR BI-RADS® Mammography. 4th Edition.* In: *ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas.* Reston, Va. American College of Radiology; 2003.
19. Georgian-Smith D, Taylor KJ, Madjar H, Goldberg B, Merritt CR, Bokobsa J, *et al.* Sonography of palpable breast cancer. *J Clin Ultrasound* 2000;28(5):211-6.
20. Moy L, Slanetz PJ, Moore R, Satija S, Yeh ED, McCarthy KA, *et al.* Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. *Radiology* 2002;225(1):176-81.
21. Parikh JR, Evans WP, Bassett L, Berg WA, D'Orsi C, Farria DM, Herman CR, Kaplan SS, Liberman L, Mendelson E, Edge SB, Expert Panel on Women's Imaging - Breast. Palpable breast masses. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2006.
22. Bassett LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C. Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age. *Radiology* 1991;180(3):831-5.
23. Ciatto S, Bravetti P, Bonardi R, Rosselli dT. The role of mammography in women under 30. *Radiol Med (Torino)* 1990;80(5):676-8.
24. Slawson SH, Johnson BA. Ductography: how to and what if? *Radiographics* 2001;21(1):133-50.
25. Dinkel HP, Trusen A, Gassel AM, Rominger M, Lourens S, Muller T, *et al.* Predictive value of galactographic patterns for benign and malignant neoplasms of the breast in patients with nipple discharge. *Br J Radiol* 2000;73(871):706-14.
26. Pestalozzi B, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:iii7-10.
27. Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol* 2007;17(2):581-8.
28. Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2007; 60(12):1300-6.

29. Chaiwun B, Thorner P. Fine needle aspiration for evaluation of breast masses. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(1):48-55.
30. Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging breast cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45(1):45-67.
31. (Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, *et al.* Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52(9):1551-7.
32. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, *et al.* Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349(9069):1864-7.
33. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, *et al.* Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26(5):814-9.
34. Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(5):1342-8.
35. Davis JT, Brill YM, Simmons S, Sachleben BC, Cibull ML, McGrath P, *et al.* Ultrasound-guided fine-needle aspiration of clinically negative lymph nodes versus sentinel node mapping in patients at high risk for axillary metastasis. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1545-52.
36. Moore A, Hester M, Nam MW, Brill YM, McGrath P, Wright H, *et al.* Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol* 2008;81(968):630-6.
37. National Cancer Institute Committee on Breast Fine Needle Aspiration Biopsy. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. *Breast J* 1997;3:149-68.
38. Bozzetti C, Nizzoli R, Guazzi A, Flora M, Bassano C, Crafa P, *et al.* HER-2/neu amplification detected by fluorescence in situ hybridization in fine needle aspirates from primary breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13(9):1398-403.
39. Sneige N. Utility of cytologic specimens in the evaluation of prognostic and predictive factors of breast cancer: current issues and future directions. *Diagn Cytopathol* 2004;30(3):158-65.
40. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, *et al.* Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193(2):359-64.
41. Bassett L, Winchester DP, Caplan RB, Dershaw DD, Dowlatshahi K, Evans WP, III, *et al.* Stereotactic core-needle biopsy of the breast: a report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists. *CA Cancer J Clin* 1997;47(3):171-90.
42. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM, *et al.* 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1865-78.
43. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 1:S23-S28.
44. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, Caduff R, Varga Z, Bannwart F, *et al.* Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. *J Clin Oncol* 2001;19(3):645-56.
45. Field AS, Chamberlain NL, Tran D, Morey AL. Suggestions for HER-2/neu testing in breast carcinoma, based on a comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridisation. *Pathology* 2001;33(3):278-82.
46. Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 2004;57(9):897-902.
47. NHS Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. Core biopsy reporting guidelines. In Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. NHSBSP Publication No. 50. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes ed. 2001; p32-p45.
48. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, *et al.* Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233(3):830-49.
49. Heusinger K, Lohberg C, Lux MP, Papadopoulos T, Imhoff K, Schulz-Wendtland R, *et al.* Assessment of breast cancer tumor size depends on method, histopathology and tumor size itself. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(1):17-23.
50. Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography. A breast screen experience. *Breast* 2007;16(1):38-46.
51. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, *et al.* Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003 Aug 1;98(3):468-73.
52. Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L, Van Der Auwera JC, Weyler J, Verslegers I, *et al.* MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004;14(5):809-16.
53. Bilimoria KY, Cambic A, Hansen NM, Bethke KP. Evaluating the impact of preoperative breast magnetic resonance imaging on the surgical management of newly diagnosed breast cancers. *Arch Surg* 2007;142(5):441-5.
54. Ikeda O, Nishimura R, Miyayama H, Yasunaga T, Ozaki Y, Tsuji A, *et al.* Magnetic resonance evaluation of the presence of an extensive intraductal component in breast cancer. *Acta Radiol* 2004;45(7):721-5.

55. Hata T, Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Itoh T, *et al.* Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. *J Am Coll Surg* 2004;198(2):190-7.
56. Lee SG, Orel SG, Woo JJ, Cruz-Jove E, Putt ME, Solin LJ, *et al.* MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology* 2003;226(3):773-8.
57. Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Talele AC, Kopans DB. Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast J* 2002;8(3):145-8.
58. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, *et al.* MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(13):1295-303.
59. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18(7):1307-18.
60. NCCN Practice Guidelines in Oncology - v.2.2008. Breast Cancer; 2008.
61. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):901-10.
62. Kuhl C, Kuhn W, Braun M, Schild H. Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: one step forward, two steps back? *Breast* 2007;16 Suppl 2:S34-S44.
63. Swayampakula AK, Dillis C, Abraham J. Role of MRI in screening, diagnosis and management of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(5):811-7.
64. Orel S. Who should have breast magnetic resonance imaging evaluation? *J Clin Oncol* 2008;26(5):703-11.
65. Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommendations pour la pratique clinique: Saitn Paul de Vence 2007: "Cancer du Sein". France, 2007.
66. Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Smith A, Drew PJ. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging aids the surgical management of invasive lobular breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(1):32-7.
67. Greene FL, Page DL, Fleming ID, *et al.* AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition. New York, NY. Springer-Verlag; 2002.
68. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006;56(1):37-47.
69. Fisher B. Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1999;49(3):159-77.
70. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delle-donne V, Rouanet P, *et al.* Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000; 355 (9203):528-33.
71. Rastelli F, Crispino S. Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer. *Tumori* 2008; 94(3):370-83.
72. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1558-64.
73. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333(22):1456-61.
74. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, *et al.* The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340(19):1455-61.
75. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, *et al.* Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1574-9.
76. Yang SH, Yang KH, Li YP, Zhang YC, He XD, Song AL, *et al.* Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2008;19(6):1039-44.
77. Abner AL, Recht A, Vicini FA, Silver B, Hayes D, Come S, *et al.* Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):331-8.
78. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, Harris EE, Fox KR, Glick JH, *et al.* The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(4):661-8.
79. Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, Allen RJ. Breast reconstruction using perforator flaps. *J Surg Oncol* 2006;94(6):441-54.
80. Pinero A, Gimenez J, Merck B, Vazquez C. [Consensus meeting on selective biopsy of the sentinel node in breast cancer. Spanish Society of Senology and Breast Disease]. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26(3):176-80.
81. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, III, Bodurka DC, Burstein HJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.
82. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-53.
83. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, *et al.* Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Breast J* 1999;5(5):288-95.

84. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, *et al.* Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000;88(11):2540-5.
85. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Rosato F, *et al.* Pattern of lymphatic drainage to the sentinel lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;74(1):69-74.
86. Teng S, Dupont E, McCann C, Wang J, Bolano M, Durand K, *et al.* Do cytokeratin-positive-only sentinel lymph nodes warrant complete axillary lymph node dissection in patients with invasive breast cancer? *Am Surg* 2000;66(6):574-8.
87. Cody HS, III, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, *et al.* Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001 Jan;8(1):13-9.
88. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl): 675-70S.
89. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, *et al.* Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg* 2001;67(6):513-9.
90. Cserni G. The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg* 2001;67(1):86-91.
91. de Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, *et al.* Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39(12):2080-4.
92. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN, *et al.* Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg* 2001;136(6): 688-92.
93. Eary JF, Mankoff DA, Dunnwald LK, Byrd DR, Anderson BO, Yeung RS, *et al.* Sentinel lymph node mapping for breast cancer: analysis in a diverse patient group. *Radiology* 1999;213(2):526-9.
94. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, *et al.* Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(13): 2553-9.
95. Haigh PI, Hansen NM, Giuliano AE, Edwards GK, Ye W, Glass EC. Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 2000;41(10):1682-8.
96. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, *et al.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2560-6.
97. Dupont E, Cox C, Shivers S, Salud C, Nguyen K, Cantor A, *et al.* Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res* 2001;97(1):92-6.
98. Cserni G. Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work up. *J Clin Pathol* 1999 Dec; 52(12):922-4.
99. Cox CE, Bass SS, Boulware D, Ku NK, Berman C, Reintgen DS. Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6(6):553-61.
100. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, *et al.* The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941-6.
101. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, *et al.* Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126(4): 714-20.
102. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(3):608-14.
103. Schwartz GF, Guiliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002; 8(3):124-38.
104. Sociedad Española de Cirugía Oncológica. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 2002; 15(2):92-4.
105. Reunión Nacional Consenso sobre Ganglio Centinela y Cáncer de Mama. Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Medicina Nuclear y la Sociedad Española de Anatomía Patológica, celebrado en: Salamanca el 5 de Octubre de 2001. [en línea]. [Data d'accés: 9/11/03]. URL disponible a: <http://www.aecirujanos.es/formacion/ganglio.html>; 2001.
106. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000;87(7):920-5.
107. Johnson N, Soot L, Nelson J, Franzini MD, Veal H, Gruner S, *et al.* Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg* 2000;179(5):386-8.
108. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, *et al.* Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89(11):2187-94.
109. Rahusen FD, Pijpers R, Van Diest PJ, Bleichrodt RP, Torrens H, Meijer S. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. *Surgery* 2000;128(1): 6-12.
110. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, *et al.* Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12(11):1527-32.

111. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, *et al.* Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16(2):441-52.
112. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, *et al.* Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1858-69.
113. Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Dixon RC. Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1988;1(8587):679-81.
114. Mustacchi G, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Rubagotti A, Perrota A. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial. Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly. *Anticancer Res* 1994;14(5B):2197-200.
115. Robertson JF, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up. *Eur J Cancer* 1992;28A(4-5):908-10.
116. Eisen A, Trudeau M, Shelley W, Sinclair S, Breast Cancer Disease Site Group. The role of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: guideline recommendations. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2008.
117. (Trudeau M, Singh B, Clemons M, Shelley W. The Role of taxanes in neoadjuvant chemotherapy for women with Non-metastatic Breast Cancer. Practice guideline report #1-20. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2004.
118. Guarneri V, Frassoldati A, Piacentini F, Jovic G, Giovannelli S, Oliva C, *et al.* Preoperative chemotherapy plus lapatinib or trastuzumab or both in HER2-positive operable breast cancer (CHERLOB Trial). *Clin Breast Cancer* 2008;8(2):192-4.
119. Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCreedy D, Pritchard KI, Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(6):539-57.
120. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Dirbas FM, Stockdale FE. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? *Breast J* 2001;7(2): 131-7.
121. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom E. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman M, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the Breast*. Philadelphia, PA: Lippincott & Wilkins; 2000; p. 645-60.
122. Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). (Publish Date June 10, 2003). [en línea]. [Data d'accés: 10/09/03]. Bethesda, MD: Cancer Therapy Evaluation Program. National Cancer Institute. URL disponible a: <http://ctep.cancer.gov>; 2003.
123. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352 (9132):930-42.
124. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19(3):602-11.
125. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margoese RG, *et al.* Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8(9):1483-96.
126. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, *et al.* Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44-53.
127. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, *et al.* Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003;14(6):833-42.
128. Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;12(2):123-8.
129. Assikis V, Buzdar A, Yang Y, Smith T, Theriault R, Booser D, *et al.* A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 2003; 97(11):2716-23.
130. Bull JM, Tormey DC, Li SH, Carbone PP, Falkson G, Blom J, *et al.* A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 1978;41(5):1649-57.
131. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, *et al.* Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2651-8.
132. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, *et al.* Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(6):976-83.
133. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, *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(16):3686-96.

134. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, *et al.* Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3103-10.
135. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, *et al.* Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302-13.
136. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995;273(7):542-7.
137. Poole CJ, Earl HM, Hiller L, Dunn JA, Bathers S, Grieve RJ, *et al.* Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(18):1851-62.
138. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, *et al.* Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1431-9.
139. (Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, *et al.* Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664-71.
140. (Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, *et al.* Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5381-7.
141. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
142. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, *et al.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(8):809-20.
143. Slamon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HE2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;24(suppl 1):S5.
144. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
145. Bartelink H, Rubens RD, van der SE, Sylvester R. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1997;15(1):207-15.
146. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P, *et al.* Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2718-27.
147. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, *et al.* Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993-2000.
148. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, *et al.* Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19(4):931-42.
149. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):343-53.
150. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333(22):1444-55.
151. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, *et al.* Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131-9.
152. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, *et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3748-57.
153. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, *et al.* Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83(6):1142-52.
154. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, *et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641-8.
155. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, *et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949-55.
156. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, *et al.* Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337(14):956-62.

157. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, *et al.* Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1539-69.
158. Vujovic O, Perera F, Dar AR, Stitt L, Yu E, Voruganti SM, *et al.* Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):869-74.
159. Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, Ellis GK, Livingston RB, Pelton JG, *et al.* Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(1):23-35.
160. Nixon AJ, Recht A, Neuberg D, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, *et al.* The relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(1):17-21.
161. Ruo Redda MG, Verna R, Guarneri A, Sannazzari GL. Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment. *Cancer Treat Rev* 2002;28(1):5-10.
162. Fiets WE, van Helvoirt RP, Nortier JW, van dT, I, Struikmans H. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients. a prospective, comparative, non-randomised study. *Eur J Cancer* 2003;39(8):1081-8.
163. Tubiana-Mathieu N, Lejeune C, Bonnier P, Genet D, Adjadj DJ, Berda JF, *et al.* Chemotherapy and concomitant irradiation in inflammatory breast cancer. *Anticancer Res* 2001;21(4B):3061-7.
164. Arcangeli G, Pinnaro P, Rambone R, Giannarelli D, Benassi M. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):161-7.
165. Dubey A, Recht A, Come SE, Gelman RS, Silver B, Harris JR, *et al.* Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(4):877-84.
166. Montemurro F, Gatti M, Redana S, Jacomuzzi ME, Nanni D, Durando A, *et al.* Concurrent radiotherapy does not affect adjuvant CMF delivery but is associated with increased toxicity in women with early breast cancer. *J Chemother* 2006;18(1):90-7.
167. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131(1): 108-10.
168. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van H, I, Julien JP, *et al.* Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results 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(21):3381-7.
169. Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den BW, *et al.* Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiation Oncol* 2007 ;82(3):265-71.
170. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fourneret P, Poortmans P, *et al.* Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7(8):652-6.
171. Algara M, Sanz X, Foro P, Lacruz M, Reig A, Quera J, *et al.* Risk factors of local relapse in breast cancer: the importance of age. *Clin Transl Oncol* 2007; 9:110-6.
172. Singletary SE. Lobular carcinoma in situ of the breast: A 31-year experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Breast Dis* 1994; 8:157-63.
173. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E, *et al.* Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001;19(3):628-33.
174. Truong PT, Woodward WA, Thames HD, Ragaz J, Olivetto IA, Buchholz TA. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes: an analysis of prospective data from British Columbia and the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(1):59-65.
175. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiation Oncol* 2007;82(3):247-53.
176. Algara M, Foro P, Reig A, Lacruz M AC, Valls A. Utilidad del hipofraccionamiento. Resultados preliminares. *Oncología* 1999;22(4):35-40.
177. Ellis M, Hayed D, Lippman M. Treatment of metastatic disease. In: Harris JE, Lipman ME, Morrow M, Osborne KE, (Eds.), editors. *Diseases of the breast*. 3th Edition. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins; 2004; p. 1101-34.
178. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, *et al.* Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19(10):2596-606.
179. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, *et al.* Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14(9):1391-8.
180. Osborne CK, Pippin J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, *et al.* Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3386-95.

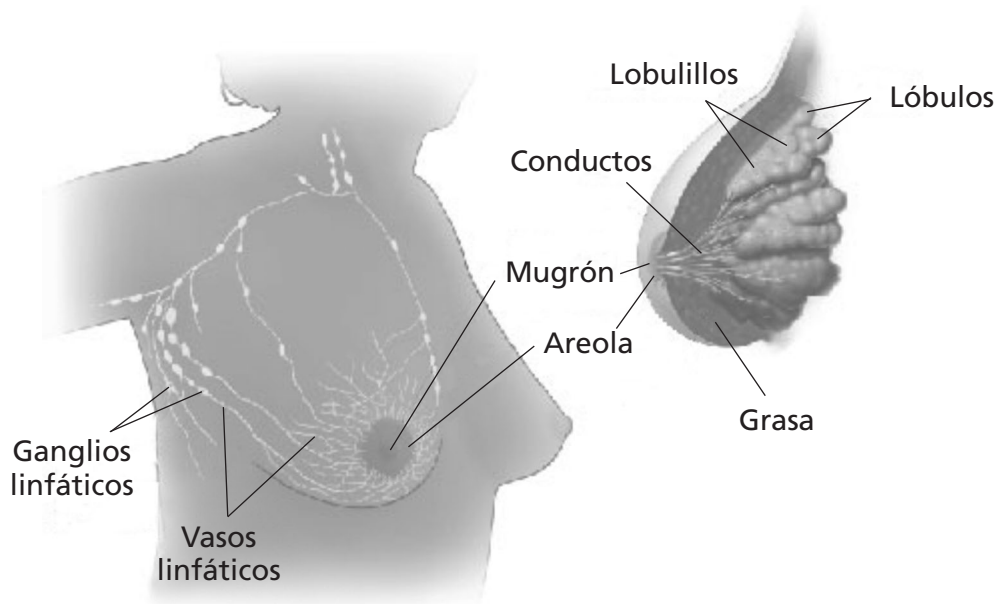
181. Howell A, Robertson JF, Quaresma AJ, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, *et al.* Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3396-403.
182. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, *et al.* Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3439-60.
183. Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, *et al.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21(4):588-92.
184. Alba E, Martin M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, *et al.* Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2587-93.
185. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Lombart A, Pluzanska A, *et al.* Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel vs. paclitaxel as front-line therapy for metastatic breast cancer: first report of overall survival. *J Clin Oncol* 2004;22:5S.
186. Gennari A, Amadori D, De Lena M, Nanni O, Bruzzi P, Lorusso V, *et al.* Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3912-8.
187. Alba E, Ruiz-Borrego M, Martin M, *et al.* Prolongation of TTP by maintenance therapy with PLD in a multicenter phase III randomized trial following standard chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 2007.
188. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, *et al.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2812-23.
189. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719-26.
190. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
191. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, *et al.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265-74.
192. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, *et al.* Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2889-95.
193. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
194. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76.
195. Miles D, Chan A, Romieu G. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: AVADO. *Proc Am Soc Clin Oncol*: abs.1011; 2008.
196. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, *et al.* A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494-500.
197. Rosselli dT, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distanti V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994 May 25;271(20):1593-7.
198. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, III, *et al.* American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17(3):1080-2.
199. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271(20):1587-92.
200. ESMO Guidelines Task Force. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. [en línia]. [Data d'accés:14/04/03]. Lugano, Switzerland: European Society for Medical Oncology (ESMO); 2002. Disponible a: http://www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm; 2002.
201. College of American Pathologists. Disponible a: http://www.cap.org/apps/cap_portal?_nfpb=true&_pageLabel=reference [Data d'accés:23/09/08] 2008
202. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007;50(4):409-17.

PARTE III. GUÍA PARA PACIENTES: CÁNCER DE MAMA

DEFINICIÓN

El cáncer de mama es un tumor maligno que se inicia en el tejido de la glándula mamaria.

La mama



La mama está situada encima de los músculos que cubren las costillas. Principalmente está formada por tejido adiposo (de grasa) que es el que le da consistencia y volumen. La mama se compone de lóbulos que a la vez contienen los lobulillos, donde se hallan las glándulas de secreción de la leche. Hay unos pequeños conductos, los conductos galactóforos, que conectan las glándulas, los lóbulos y los lobulillos. Mediante los conductos la leche llega hasta el pezón, que se encuentra en el centro de la areola (la zona de piel más oscura que rodea el pezón).

Toda la mama está irrigada por vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Los vasos sanguíneos aportan la sangre a las células. Los vasos linfáticos forman parte del sistema de defensa del cuerpo y están conectados con los ganglios, que son los que atrapan las bacterias, las células cancerosas y otras sustancias perjudiciales que le llegan a través de la linfa, un líquido de color claro que circula por los vasos linfáticos. Los ganglios linfáticos más próximos a la mama están en las axilas, en la arteria mamaria y en la zona supraclavicular (por encima de la clavícula, en la base del cuello).

El cáncer de mama

Las células del cuerpo son la unidad más básica de vida. Se agrupan y forman los tejidos, los cuales, a su vez, se constituyen formando los órganos del cuerpo, como los pulmones, el hígado, etc.

Normalmente las células crecen y se dividen para formar nuevas células, que el cuerpo necesita. Cuando las células envejecen mueren y son reemplazadas por las nuevas. A veces este ciclo se puede alterar: las células no mueren cuando lo tendrían que hacer y, al mismo tiempo, van creando nuevas, de manera que el cuerpo se encuentra con un exceso de células que no necesita. Estas células pueden formar una masa o un tejido que se denomina *tumor*.

Los tumores pueden ser benignos o malignos:

Tumores benignos: no son cancerosos. Sus células no invaden otras partes del cuerpo; generalmente se pueden extraer y no suelen reaparecer.

Tumores malignos: sí que son cancerosos. Las células de estos tumores pueden invadir tejidos próximos o bien diseminarse por otras partes del cuerpo. Esta diseminación desde una parte del cuerpo en otra se llama *metástasis*.

El cáncer de mama se puede hallar en diferentes situaciones:

- **In situ:** cuando se halla localizado donde se inició, en el conducto o en el lóbulo.
- **Infiltrante:** cuando rompe el conducto o el lóbulo e infiltra el tejido de la mama.
- **Con diseminación linfática:** cuando las células cancerosas son transportadas a los ganglios a través de la linfa. El grupo ganglionar que resulta afectado con mayor frecuencia es el de la axila.
- **Con diseminación a través de la sangre:** la sangre transporta las células cancerosas a otros órganos; los más frecuentes son los huesos, el hígado, el pulmón y el cerebro. Así, el cáncer que se genera en estos órganos tiene el mismo tipo de células que el cáncer de mama, por lo tanto se denomina, por ejemplo, cáncer de mama con metástasis ósea; no se trata de un cáncer de huesos y, por lo tanto, se trata como cáncer de mama con metástasis.

CAUSAS

Se desconocen las causas exactas del cáncer de mama. La investigación muestra que algunas mujeres con ciertos factores de riesgo tienen más probabilidad de padecer cáncer de mama que otras mujeres.

Un factor de riesgo es cualquier elemento que aumenta las posibilidades que una persona pueda padecer cáncer, pero la mayoría no son causa directa. Hay factores de riesgo que se pueden controlar, como el tabaquismo, y otros que no, como la edad y los aspectos hereditarios.

En el caso del cáncer de mama, se considera de riesgo elevado:

La edad. El riesgo de sufrir cáncer de mama aumenta con la edad. La mayoría de los casos se suelen dar por encima de los 50 años. Esta enfermedad no es muy común antes de la menopausia.

Los antecedentes familiares. Las mujeres con un familiar de primer grado (madre, hermana, hija) que han pasado o pasan por un cáncer de mama tienen más riesgo de padecerlo. Este riesgo puede ser más alto si hay más de un familiar de primer grado afectado, especialmente si, además, se ha producido antes de la menopausia. Estos casos están relacionados con alteraciones genéticas.

Alteraciones genéticas. Algunos cambios o *mutaciones* en determinados genes son responsables de un aumento del riesgo. Los genes a cuya mutación se ha asociado más riesgo son el *BRCA1* y el *BRCA2*. Estas mutaciones se detectan mediante un análisis de sangre específico, pero esta prueba no está recomendada para todas las mujeres en general, sólo para aquéllas a quienes el médico se lo indique, especialmente en las familias con las características mencionadas.

Otros factores de riesgo son los siguientes:

Antecedentes personales de cáncer de mama. Las mujeres que han tenido un cáncer de mama tiene un riesgo mayor, a lo largo del tiempo, de padecer otro en la otra mama.

Alteraciones en la mama. En ocasiones, mediante una biopsia se detectan células anormales no cancerosas. Esto se denomina hiperplasia atípica, y su presencia aumenta el riesgo de cáncer.

Exposición a estrógenos. Los estrógenos son hormonas femeninas que controlan el desarrollo de las características sexuales secundarias, como el desarrollo de las mamas. La producción de estrógenos disminuye con la menopausia. Algunos estudios muestran que la exposición a estrógenos durante mucho tiempo puede incrementar el riesgo de cáncer de mama.

- Las mujeres que han tenido la primera menstruación antes de los 12 años o la menopausia después de los 55, tienen un riesgo mayor, porque han estado expuestas más tiempo a los estrógenos.
- Las mujeres que han tenido el primer hijo después de los 30 años.
- Las mujeres que no han tenido hijos.
- Las mujeres que utilizan la hormonoterapia reconstitutiva en la menopausia.

Radioterapia. La utilización de la radiación en dosis altas para tratamientos específicos antes de los 30 años aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de los años. Por ejemplo, en el caso de haber sido tratado por linfoma no hodgkinianos con radiación en el tórax.

Factores asociados al estilo de vida. Como en otros tipos de cáncer, los estudios continúan mostrando que diversos factores asociados al estilo de vida pueden contribuir a la aparición del cáncer de mama, como por ejemplo:

- Sobrepeso u obesidad después de la menopausia
- Poco ejercicio físico
- Exceso en el consumo de alcohol

SÍNTOMAS

En las fases iniciales de la enfermedad el cáncer de mama no acostumbra a presentar síntomas. Cuando es diagnosticado en estas fases, normalmente es porque la mujer está siguiendo un programa de prevención (cribaje) o porque se hace una mamografía por otra causa.

Los síntomas más habituales son:

- Aparición de un nódulo en la mama, que antes no estaba.
- Aparición de un nódulo en la axila.
- Cambio de tamaño de alguna de las mamas.
- Irregularidades en el contorno de la mama.
- Alteraciones en la piel de la mama: cambios de color, piel de naranja, llagas.
- Cambios en el mugrón: retracción, secreción de fluido.
- Menos movilidad en una de las mamas cuando se levantan los brazos simultáneamente.

Estos síntomas también pueden ser causados por otros problemas de salud. Ante su aparición se debe consultar al médico con el fin de hacer el diagnóstico lo antes posible.

DIAGNÓSTICO

Pruebas diagnósticas

En general, se utilizan diversas pruebas para diagnosticar el cáncer y para determinar su grado de extensión a otros órganos. No todas las pruebas se hacen en todas las personas, sino que depende de factores como la edad y el estado de salud, el tipo de cáncer, la gravedad de los síntomas y los resultados de pruebas anteriores.

En el caso del cáncer de mama se pueden plantear las pruebas siguientes:

Antecedentes médicos y exploración física. El médico puede preguntar sobre los antecedentes médicos propios y familiares. Después hará una exploración física de las mamas para evaluar la presencia o ausencia de nódulos, el estado de la piel, el pezón y determinar si hay ganglios en la axila y posteriormente hará una exploración física general.

Mamografía de diagnóstico. La mamografía de diagnóstico es similar a la de cribaje, pero recoge más imágenes y se pueden detallar más, especialmente sobre la zona que se ha detectado como anormal. La mamografía es una prueba que utiliza rayos X para hacer las radiografías. Es una prueba sencilla.

Ecografía. Esta prueba se hace mediante ultrasonidos, que son ondas de sonido de alta frecuencia que impactan sobre las diferentes estructuras que se quiere estudiar y generan un eco que es recogido por un ordenador, que lo reproduce en forma de imágenes. La ecografía permite distinguir entre una masa sólida y una de contenido líquido. Es una prueba complementaria a la mamografía, es muy sencilla y no es dolorosa.

Resonancia magnética (RM). Para generar las imágenes utiliza campos magnéticos, de ahí su nombre. Es la prueba que tiene más capacidad para diferenciar las estructuras del cuerpo, especialmente los tejidos blandos, como el cerebro. La indicación la hará el médico para casos concretos.

Punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Consiste en la introducción de una aguja fina hasta el nódulo, con ayuda de la palpación o la ecografía. La aguja está conectada a una jeringa y se aspira una pequeña cantidad de líquido con el fin de analizarlo. Esta prueba se hace ambulatoriamente. Puede ser un poco molesta.

Biopsia. Es una prueba que permite dar un diagnóstico definitivo. Una biopsia consiste en extraer una pequeña cantidad de tejido para un análisis microscópico. Eso permite conocer el tipo de células y las características del tumor. Estos datos son muy importantes para determinar el pronóstico y decidir el tipo de tratamiento más adecuado.

La biopsia se puede obtener de diferentes formas:

- *Biopsia estereotáxica:* también se hace una punción con aguja, pero el nódulo se localiza a través del mamógrafo. Se realiza ambulatoriamente.
- *Biopsia quirúrgica:* se trata de una operación menor. Se extrae una cierta cantidad de tejido del nódulo (biopsia por incisión) o se extrae el nódulo entero (biopsia por escisión).

Determinación de receptores hormonales. Cuando se analiza el tejido, se hace una prueba por detectar si éste tiene receptores de estrógenos y de la progesterona (las hormonas femeninas). Las células del cáncer que tienen estos receptores necesitan las hormonas para poder crecer, lo que puede ayudar a determinar el pronóstico y el tratamiento si las células tienen probabilidad de responder al tratamiento hormonal.

Determinación de los receptores del gen *HER2/neu*. También se analizan en el tejido. El gen *HER2/neu* genera una proteína específica que participa en la regulación del crecimiento celular. Entre el 15% y el 20% de los cánceres de mama presentan esta proteína. Su presencia elevada indica un crecimiento más rápido de las células tumorales y, también, más probabilidad que el cáncer reaparezca después del tratamiento. Actualmente hay tratamientos específicos con la función de bloquear la acción de este gen

Análisis de sangre. Se realiza un análisis completo de sangre para valorar el estado general.

- *Marcadores tumorales.* También se puede determinar la presencia de unas proteínas denominadas *marcadores tumorales* que, para el cáncer de mama, son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CASA 15-3. La presencia de un marcador tumoral con niveles más altos o más bajos que lo normal pueden indicar un proceso anormal en el cuerpo, que puede ser debido al cáncer o a otra enfermedad que no sea cáncer. Estos marcadores se pueden tomar como referencia para el seguimiento del tratamiento.

Tomografía computadorizada (TC). Se trata de una prueba que utiliza rayos X y que permite visualizar de manera tridimensional las partes internas del cuerpo. Esto es posible porque se toman muchas imágenes que se combinan entre sí para reproducir la imagen tridimensional final. A veces se inyecta en las venas una sustancia denominada *contraste*, similar a una tinción especial, para poder visualizar algunos detalles específicos.

Gammagrafía ósea. Esta prueba se utiliza especialmente para saber si el cáncer se ha diseminado a los huesos del cuerpo. Para su realización es necesario administrar por vía venosa un radioisótopo, que es captado por las células del órgano o tejido que se quiere estudiar. Después de la administración se espera un tiempo determinado para que se produzca esta absorción y luego una cámara especial recoge la radiación (gamma) que emiten los huesos y la reproduce en imágenes, en las que se pueden ver las partes sanas y las afectadas .

Tomografía por emisión de positrones (PET). Consiste en inyectar en la vena una sustancia de azúcar con elementos radiactivos. Luego la máquina del PET capta imágenes de cómo las células utilizan esta sustancia, es decir, identifica la actividad metabólica de las células. Las células malignas se acostumbran a identificar en las imágenes como áreas de alta actividad. Es una prueba que sirve para complementar la información obtenida con otras pruebas.

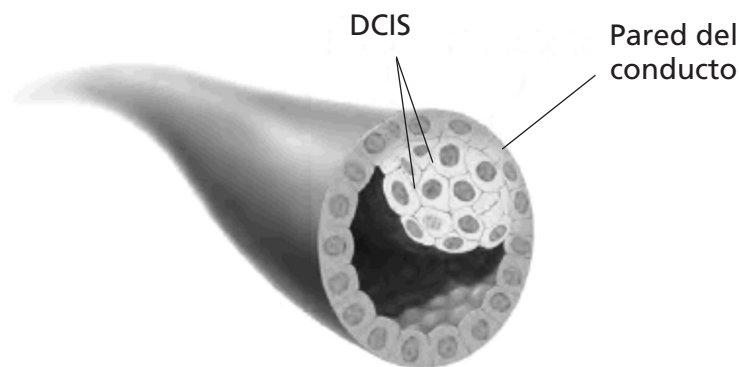
Extensión (estadificación)

Después de confirmar el diagnóstico de cáncer de mama es necesario conocer su grado de extensión, con el fin de planificar el tratamiento más adecuado. El grado de extensión también se llama *estadificación* del tumor.

Los estadios del cáncer de mama son los siguientes:

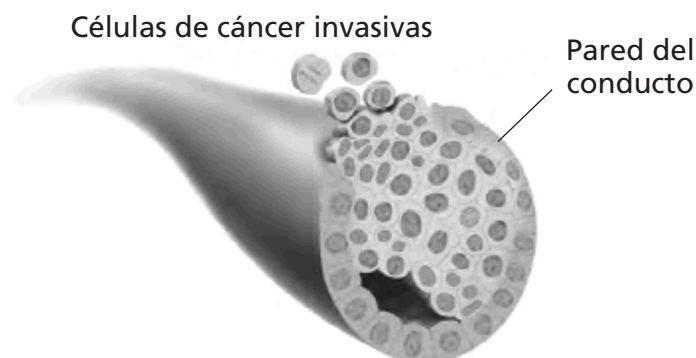
Estadio 0: carcinoma *in situ*

- **Carcinoma *in situ* lobular (LCIS).** Las células cancerosas se encuentran dentro del conducto del lóbulo. Raramente es un tumor invasivo, pero su presencia incrementa el riesgo de cáncer en las dos mamas.
- **Carcinoma ductal *in situ* (DCIS).** También denominado carcinoma intraductal. Las células cancerosas se encuentran dentro del conducto. En este estadio no invade las estructuras próximas, pero podría crecer y pasar a carcinoma invasivo si no se trata.



Estadio I

Es el estadio inicial del cáncer invasivo de mama. El tumor afecta a las estructuras próximas pero no se ha extendido fuera de la mama. Tiene un tamaño aproximado no superior a 2 cm y los ganglios no están afectados.



Estadio II

Se pueden dar diversas situaciones:

- El tumor no es superior a 2 cm y se extiende a los ganglios linfáticos de la axila.
- El tumor tiene un tamaño de 2 a 5 cm y puede estar diseminado o no en los ganglios de la axila.
- El tumor es superior a 5 cm, pero no se ha diseminado a los ganglios de la axila.

Estadio III

El tumor puede ser grande y estar diseminado en la misma mama y en los ganglios de la axila. También denominado *cáncer localmente avanzado*, se puede dar una de las situaciones siguientes:

→ Estadio IIIA

- El tumor es inferior a 5 cm y está diseminado en los ganglios de la axila, que están adheridos a estructuras cercanas.
- El tumor es superior a 5 cm y está diseminado en los ganglios de la axila.

→ Estadio IIIB

- El cáncer ha crecido y se ha extendido a la piel o a la pared torácica.
- El cáncer se ha diseminado a los ganglios de la axila de forma masiva.
- El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos mamaris internos o de la pared torácica.
- *Cáncer inflamatorio de mama*. Es un tipo muy poco frecuente de estadio III B. Se caracteriza por un enrojecimiento e inflamación de la mama, causados porque las células cancerosas obstruyen los vasos linfáticos de la mama.

→ Estadio IIIC

Se trata de un tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado por diferentes vías:

- A los ganglios de la pared torácica y la axila.
- A los ganglios supra e infraclaviculares.

→ Estadio IV

La metástasis es a distancia. El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

- *Cáncer recurrente*: se produce cuando, pasado un tiempo tras haber tenido cáncer de mama, vuelve a aparecer localizado en la mama, en la pared torácica o en otra parte del cuerpo.

TRATAMIENTO

1. TIPOS DE TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de mama depende del tamaño, la estadificación y el tipo biológico de tumor (grado de diferenciación celular, receptores hormonales y de *HER2*), así como también de la situación de salud específica de cada persona. Como en otros tumores, el tratamiento es multidisciplinar, es decir, diversas disciplinas de la salud intervienen para trabajar juntas y combinar terapias.

1.1. Cirugía

En general, cuanto más pequeño es el tumor más opciones quirúrgicas se pueden dar. La intervención quirúrgica es uno de los tratamientos más frecuentes en el cáncer de mama. Hay diferentes tipos:

Cirugía conservadora

- *Tumorectomía*: consiste en la extirpación del nódulo y de un pequeño margen de tejido sin cáncer a su alrededor.
- *Mastectomía parcial o segmental*: consiste en la extirpación de un cuarto o segmento de la mama, que incluye el tumor.

En estos casos, después de la intervención se aplica radioterapia sobre la zona afectada. La combinación de la intervención quirúrgica y la radioterapia recibe el nombre de *tratamiento conservador*. Si hubiere que aplicar quimioterapia, la radioterapia se tiene que posponer para el final.

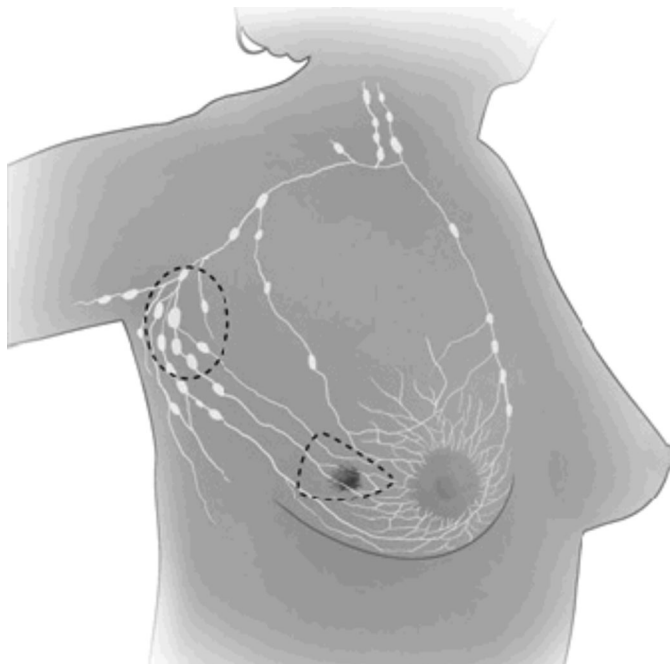
Cirugía radical

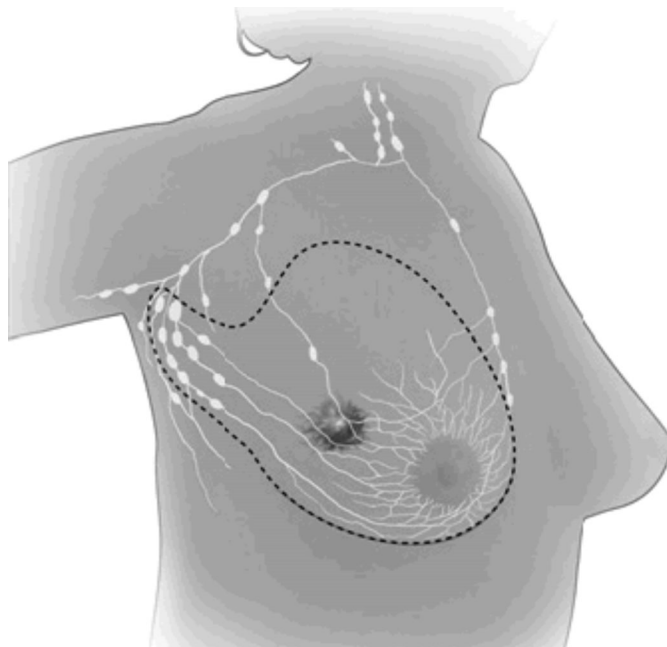
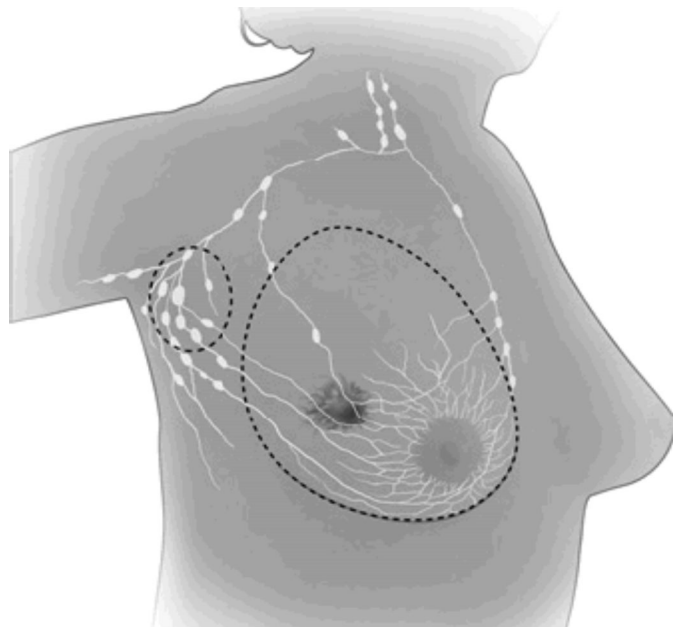
- *Mastectomía radical simple*: consiste en la extirpación de toda la mama, incluido el mugrón, pero no los ganglios linfáticos.
- *Mastectomía radical modificada*: se extirpa la mama y los ganglios linfáticos de la axila.

Linfadenectomía axilar: consiste, independientemente de la técnica quirúrgica utilizada, en la extirpación de ganglios de la axila con el fin de analizarlos y ver si hay células cancerosas. La cantidad de ganglios extirpados puede variar. El objetivo es sacarlos todos para analizar si están afectados y evitar dejar células que puedan llevar a una recaída.

Biopsia del ganglio centinela: el objetivo es identificar el primer ganglio sobre el cual drena la mama. Si el ganglio está afectado por el tumor es necesario revisar el resto de ganglios axilares y extirparlos. Si no lo está, se puede evitar la linfadenectomía y los efectos que se pueden derivar (linfedema).

Reconstrucción de la mama: esta intervención no está dirigida al tratamiento del cáncer, sino a restablecer la forma de la mama en los casos en que se ha practicado una mastectomía. Esta intervención se puede hacer en el mismo momento en que se practica la extirpación de la mama (reconstrucción inmediata) o, posteriormente, en otra intervención quirúrgica (reconstrucción diferida). La reconstrucción se puede llevar a cabo con tejidos de otra parte del cuerpo (injertos) o con implantes sintéticos (prótesis internas). También es posible no hacer la reconstrucción y utilizar prótesis externas.





1.2. Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento que utiliza radiación de alta energía para eliminar las células cancerosas.

En el cáncer de mama es habitual aplicar radioterapia después de la intervención quirúrgica, con el objetivo de destruir posibles restos de células tumorales.

Hay dos tipos de radioterapia:

Radioterapia externa: la radiación proviene de una máquina externa al cuerpo y está dirigida específicamente sobre el sitio donde se quiere aplicar el tratamiento. Se aplica diariamente, cinco días a la semana, y acostumbra a durar diversas semanas. El momento de la aplicación del tratamiento en la máquina es muy corto, de pocos minutos.

Braquiterapia o radioterapia interna: consiste en la implantación de unos tubos de plástico estrechos y la aplicación, a través de los mismos, de una sustancia radiactiva directamente en el lugar o cerca de donde se ha extirpado el tumor.

1.3. Quimioterapia

El tratamiento con quimioterapia se refiere al uso de medicamentos específicos que tienen como objetivo destruir las células cancerosas. Los medicamentos se distribuyen por todo el cuerpo a través de la sangre (véase «Tratamiento»).

La quimioterapia se puede administrar en diversas modalidades:

Quimioterapia complementaria o posquirúrgica: se administra después de la extirpación quirúrgica del tumor y/o de los ganglios para evitar recaídas y diseminación.

Quimioterapia prequirúrgica: se administra como primer tratamiento, antes de la intervención quirúrgica, para reducir el tamaño del tumor y evitar la diseminación.

Quimioterapia paliativa: se aplica en los casos de enfermedad diseminada con la finalidad de prolongar la supervivencia y tratar los síntomas.

La quimioterapia que se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama puede ser administrada por vía oral o por vía endovenosa (a través de las venas), según los medicamentos que se utilicen. Generalmente la aplicación de estos tratamientos no requiere ingresar en el hospital y se desarrolla en los hospitales de día, es decir, ambulatoriamente.

1.4. Tratamiento hormonal

Algunos tumores de mama necesitan hormonas para crecer. El tratamiento hormonal es útil para controlar y tratar los tumores que dan resultados positivos en los análisis de receptores de estrógenos y progesterona (véase «Pruebas diagnósticas»).

Este tratamiento consiste en administrar hormonas, generalmente por vía oral, que bloquean la acción de los estrógenos sobre las células malignas del cáncer de mama o su formación. Con esta acción impiden el crecimiento y el tumor puede disminuir e incluso desaparecer.

El tratamiento hormonal se puede administrar solo o combinado con quimioterapia.

1.5. Tratamientos biológicos: anticuerpos monoclonales

Las terapias biológicas actúan ayudando al sistema inmunitario (el sistema de las defensas del cuerpo) a luchar contra el cáncer. Sólo actúan contra las células malignas y no sobre las sanas, por lo tanto los efectos secundarios son menores y, generalmente, bien tolerados.

Se indica este tratamiento cuando son altos los niveles del gen *HER2/neu* (véase «Pruebas diagnósticas»), que participa en el crecimiento celular. El fármaco actúa bloqueando este gen, cosa que hace más lento, o incluso detiene, el crecimiento de las células malignas. El fármaco utilizado es el trastuzumab, y se puede aplicar solo o con quimioterapia. La administración se hace por vía venosa.

2. EFECTOS SECUNDARIOS

El cáncer de mama y su tratamiento pueden ocasionar diferentes efectos secundarios, que se pueden producir por muchos factores, como el tipo de intervención quirúrgica, la dosis, la duración y el tipo de quimioterapia o de radioterapia y, también, por las características individuales de cada persona. Muchos de estos trastornos son temporales y se pueden controlar con facilidad, mientras que hay otros que hay que tratar más específicamente. A lo largo del periodo de tratamiento se hacen controles rutinarios con el fin de prevenirlos y tratarlos si aparecen.

2.1. Cirugía

El tiempo de recuperación después de la intervención quirúrgica depende de cada persona. En estos tipos de intervención quirúrgica se pueden dar algunas de las situaciones siguientes:

Posoperatorio inmediato. Como en otras intervenciones, durante los primeros días la zona operada es más delicada y pueden aparecer algunos pequeños hematomas. Generalmente estas molestias desaparecen en unas dos semanas.

Alteraciones sensitivas locales. Después de la intervención es frecuente la disminución de la sensibilidad o tener sensación de «corcho» en la zona operada. Con el tiempo tiende a desaparecer y prácticamente se normaliza después de unos meses o un año tras la intervención.

Desequilibrio postural. Si se ha extirpado una de las mamas se puede sentir un poco de desequilibrio, especialmente si el tamaño de la mama es grande. Ésta es una situación transitoria, pero puede provocar molestias en el cuello y la espalda.

Movilidad del brazo. Si se han extirpado los ganglios axilares, los músculos del brazo pueden estar más rígidos y débiles. Es beneficioso iniciar ejercicios, incluso justo después de la intervención quirúrgica, de forma gradual, según las posibilidades de movimiento, con el fin de reducir la rigidez y el dolor y mantener la movilidad del brazo. El equipo asistencial indicará algunos ejercicios.

Linfedema. La extirpación de los ganglios puede comportar secuelas en la circulación del líquido linfático. Al no disponer de los ganglios, el líquido se puede acumular por la dificultad de drenaje o circulación. Ello se manifiesta con una hinchazón del brazo donde se ha hecho la intervención quirúrgica (linfedema). Se trata de una secuela crónica y progresiva que puede aparecer poco después de la intervención quirúrgica o después de meses o años. No todas las mujeres lo padecen, pero hace falta llevar a cabo algunas acciones específicas a lo largo de toda la vida con el fin de prevenirlo o mejorarlo. Los objetivos principales son favorecer la circulación del brazo y evitar infecciones.

Recomendaciones:

- Evite llevar ropa ajustada o joyas o el reloj en el brazo afectado.
- No lleve el equipaje o las bolsas de la compra en este brazo.
- Para depilarse, use cremas o máquinas eléctricas, no use hojas de afeitar para evitar cortes.
- La medida de la presión arterial, los pinchazos para extracciones de sangre, la aplicación de tratamientos a través de las venas, etc. se deben realizar en el brazo no afectado.
- Cuando use productos como detergentes o haga trabajos de jardinería, use guantes para evitar infecciones.
- En la manicura, evite cortar las cutículas.
- Proteja el brazo al máximo para evitar cortes, golpes, quemadas, insolaciones, etc.
- Haga los ejercicios que le recomiende el equipo asistencial.

2.2. Radioterapia

Los efectos secundarios de la radioterapia pueden ser diferentes y dependen del tipo de radioterapia utilizada, de la dosis y de la zona del cuerpo para irradiar. Los más habituales en el tratamiento del cáncer de mama son los siguientes:

Alteraciones locales de la piel. Es frecuente que la piel de la zona que se trata se vuelva más sensible, seca e incluso un poco roja. Estos problemas desaparecen con el tiempo.

Recomendaciones:

- Lleve ropa de algodón, tanto en los sostenes como en otras prendas que estén en contacto con la piel.
- La ropa debe ser ancha para evitar fricciones y facilitar el contacto del aire con la piel.
- Cuide la piel. Antes de utilizar cualquier producto, como jabones, leches cutáneas o antisépticos, consulte con el equipo asistencial para aplicar los más indicados, ya que pueden interferir en el tratamiento o bien aumentar las alteraciones cutáneas.
- Use jabones neutros para la higiene. Evite fricciones en la piel.
- Si tiene picor, no se rasque. Puede aplicar una bolsa fría envuelta en tejido de algodón o bien una infusión fría de manzanilla.

Fatiga o cansancio. Generalmente, cuando se recibe un tratamiento de radioterapia se puede tener la sensación de cansancio, especialmente en las últimas semanas del tratamiento, que puede continuar algunas semanas después de haberlo finalizado.

Recomendaciones:

- Haga ejercicio de forma regular, según el hábito y la capacidad de cada persona y adaptado a la situación de fatiga en que se halle. Pasear o andar diariamente también es una forma de hacer ejercicio. Las personas que practican estas actividades explican que tienen mayor sensación de fortaleza, más apetito, mejoran los hábitos intestinales y les ayuda a estar más satisfechos de su propia imagen.
- Conserve y dosifique su energía. A lo largo del día hay una variación en las diferentes sensaciones de fortaleza y debilidad. Trate de hacer las actividades que requieren más esfuerzos en los momentos en que tenga más vitalidad.
- Mantenga la vigilancia y el control con el equipo asistencial de otros efectos secundarios o problemas que podrían incrementar la sensación de fatiga, como ocasionalmente puede pasar, por ejemplo, con las dificultades para dormir.

2.3. Quimioterapia

La quimioterapia actúa específicamente sobre las células que se dividen rápidamente, tanto en las cancerosas como en las sanas. Es por eso que pueden aparecer efectos secundarios, que pueden ser diferentes, tanto de tipo como de intensidad, según el medicamento utilizado, la dosis y la duración del tratamiento. Teniendo en cuenta la localización de las células que se dividen rápidamente, los efectos secundarios se relacionan con:

- *Células de la sangre*: cuando la quimioterapia afecta a las células sanas de la sangre puede aumentar el riesgo de tener infecciones, más facilidad para hacerse hematomas o para sangrar y sentirse más débil o cansado que habitualmente.
- *Células de las raíces del cabello*: según el medicamento usado puede haber pérdida de cabello o cambio de su color y consistencia.
- *Células del tubo digestivo*, que son aquéllas que se encuentran en la boca, el estómago y otras partes del aparato digestivo. En este sentido, se podría producir pérdida del apetito, náuseas, vómitos, diarrea, dificultad para tragar o tener algunas llagas en la boca y los labios.

Los efectos secundarios más frecuentes son:

Alteraciones de la mucosa de la boca

- *Sequedad de la boca (xerostomía)*: se produce cuando las glándulas salivales no producen bastante saliva. Es un efecto secundario temporal y cuando las glándulas se recuperan vuelven a hacer su función.
- *Llagas en la boca (mucositis)*: la mucositis es una inflamación de la mucosa del interior de la boca. El mejor cuidado es intentar prevenirla o tratarla precozmente a fin de que las molestias no sean muy importantes.

Algunas de las funciones como masticar, tragar, saborear y hablar pueden estar afectadas o ser más dificultosas.

Recomendaciones:

- Mantenga una buena higiene bucal. Cepílese los dientes de 3 a 4 veces al día con un cepillo suave. Puede mojar el cepillo con agua tibia para que sea más blando.
- Realice enjuagues de boca de 4 a 6 veces al día, especialmente después de las comidas, con colutorios no alcohólicos o con infusiones frías de manzanilla o tomillo.
- Beba pequeños sorbos de agua a lo largo del día y, en caso de sequedad, use saliva artificial para humidificar la boca.
- Mastique chicles o coma caramelos sin azúcar para ayudar a producir saliva.
- A la hora de las comidas conviene que los alimentos sean blandos, más bien fríos o a temperatura ambiente. Se pueden añadir salsas o caldos para hacerlos más jugosos.
- Evite los alimentos de textura áspera.
- Evite los alimentos muy ácidos o muy especiados.
- Evite irritantes como el café, el tabaco y el alcohol.
- Evite productos dulces y/o pegajosos.
- En caso de notar gusto metálico, use cubiertos de plástico.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos se pueden presentar a lo largo de las diferentes fases del tratamiento. Pueden ser:

- *Agudos*: generalmente se dan unas horas después de recibir el tratamiento.
- *Retardados*: se dan entre uno y cinco días después de la quimioterapia.
- *Anticipatorios*: se presentan antes de iniciar el tratamiento, como consecuencia de ciclos anteriores. Los desencadenantes pueden ser los olores o pensar en el tratamiento.

Cuando son leves y se tratan rápidamente pueden ser incómodos pero no graves. Cuando son persistentes pueden causar deshidratación, desequilibrio electrolítico, pérdida de peso e incluso generar ganas de abandonar el tratamiento. Actualmente se dispone de medicamentos muy efectivos para controlarlos.

Recomendaciones:

- Reparta la comida en pequeñas cantidades a lo largo del día, cinco o seis veces.
- Mastique lentamente. Tómese el tiempo que necesite.
- Si aparece la náusea, deje la comida para más tarde.
- Evite los olores de la comida.
- Evite llevar ropa ajustada, cinturones, etc.
- Beba sorbos de agua fría a lo largo del día.
- Evite beber mucho durante las comidas, se tiene más sensación de saciedad.
- Descanse después de comer, pero evite estirarse hasta después de una hora.

Algunas personas sienten una mejoría haciendo algún tipo de ejercicio de concentración, relajación o visualización positiva. Les ayuda a disminuir la angustia o la anticipación en las náuseas y los vómitos.

Diarrea

La diarrea se caracteriza por un aumento de la frecuencia de las deposiciones y la consistencia casi líquida de las mismas. Si la diarrea persiste más de 24 horas hay que consultarlo con el equipo asistencial. La diarrea puede ocasionar desequilibrios electrolíticos y deshidratación.

Recomendaciones:

- Evite el consumo de cafeína, alcohol, grasas, mucha fibra, zumo de naranja o ciruelas y alimentos muy especiados.
- Evite el uso de laxantes si no están indicados.
- Coma poca cantidad y con más frecuencia a lo largo del día.
- Beba una cantidad abundante de líquidos como agua, infusiones, zumos, caldos, etc., para evitar la deshidratación. En situaciones más graves de diarrea algunas personas pueden necesitar sueros por vía venosa para compensar las pérdidas.
- En algunos casos el equipo asistencial le puede indicar el uso de medicamentos anti-diarreicos.
- Si fuera necesario, el médico podría indicar modificaciones en la dosis de los tratamientos.

Estreñimiento

En ocasiones el tratamiento puede provocar estreñimiento. También hay otros factores que pueden contribuir a ello, como la reducción de la actividad habitual o los cambios en la dieta. Si el estreñimiento perdura dos días se tiene que consultar con el equipo asistencial; en ningún caso se tienen que tomar laxantes u otros productos sin consultarlo previamente.

Recomendaciones:

- Mantenga una cierta actividad física, como por ejemplo andar diariamente.
- Beba a lo largo del día 1,5 o 2 litros de agua, infusiones o caldos. Inicie el día con una infusión o con un vaso de agua tibia.
- Incorpore alimentos que aporten más fibra, como frutas y verduras.
- Procure adoptar un horario rutinario para ir al lavabo.

Fatiga o cansancio

Es uno de los efectos secundarios más frecuentes, y se caracteriza por la pérdida de energía y la sensación de cansancio, que en algunos casos puede afectar de manera importante a la vida cotidiana. Puede aparecer durante el tratamiento, especialmente en los últimos días, y continuar durando algunos más.

Se pueden seguir las mismas recomendaciones que en el caso de tratamiento con radioterapia.

Caída del cabello (alopecia)

Es un efecto secundario que se produce con cierta frecuencia, pero no en todos los casos, y depende del tipo de tratamiento. A veces el cabello no cae pero puede estar afectada la calidad y volverse más seco y opaco.

La caída del cabello acostumbra a ser temporal, pero puede representar una incomodidad importante para la persona, tanto en el ámbito psicológico como de autoimagen y calidad de vida. Es un efecto que se puede conocer con antelación, según el tipo de tratamiento, cosa que permite adoptar diversas opciones, de acuerdo con lo que sea más conveniente para cada persona.

Recomendaciones:

→ *Sobre el cabello y el cuero cabelludo*

- Use un champú suave, como los infantiles.
- Si el tratamiento provoca la caída total del cabello, córtelo muy corto antes de que empiece a caer. De esta forma evitará ver la caída gradual del cabello.
- Hidrate a menudo el cuero cabelludo con crema hidratante.
- Proteja su cabeza de la exposición al sol con bufandas o pañuelos.
- gualmente durante el invierno, para no perder calor corporal.
- No use el secador de cabello con aire muy caliente.
- No use productos químicos como los usados para alisar el pelo o teñirlo, ni siquiera de forma semipermanente.

→ *Sobre postizos y pelucas*

- Antes que empiece a caer el cabello puede escoger algún postizo o peluca. Ello le permitirá escoger un color y estilo parecidos al habitual.
- Escoja tiendas que tengan experiencia con pacientes de cáncer. Las pelucas deben ser de buena calidad para que no irriten el cuero cabelludo.

→ *Sobre el nuevo cabello*

Después de los tratamientos el cabello vuelve a crecer. Normalmente, hasta recuperar su tono habitual, puede tardar doce meses. Cuando empieza a salir nuevamente, al principio puede ser más frágil o más fino y el color un poco diferente. Hasta que vuelva a su estado natural puede seguir algunas de estas recomendaciones:

- Lávese el cabello dos veces por semana.
- Hágase masajes sobre el cuero cabelludo para sacar la descamación o pieles secas.
- Limite el número y la intensidad de los cepillados y el uso de secadores con aire muy caliente.
- Use un cepillo suave para peinar el cabello nuevo.
- Evite aplicar ningún tipo de tinte del cabello, como mínimo hasta tres meses después de haber finalizado los tratamientos.

Disminución de las defensas (neutrocitopenia)

Una infección se produce cuando bacterias, virus u hongos afectan al cuerpo y el sistema inmunitario (las defensas) no los destruye rápidamente. Este sistema de defensa se compone de diversos elementos: la piel, el bazo, los ganglios linfáticos, la médula ósea de los huesos largos del cuerpo y los leucocitos o glóbulos blancos de la sangre. Hay un tipo de leucocitos, llamados neutrófilos, que destruyen las bacterias nocivas. La disminución de los neutrófilos se denomina *neutrocitopenia*.

Cuando se tiene neutrocitopenia hay riesgo que una infección menor se vuelva más grave y pueden aparecer síntomas como:

- Fiebre.
- Escalofríos.
- Inflamación de la garganta o la boca.
- Dolor abdominal.
- Dolor o escozor durante la micción. También un aumento del número de micciones.
- Diarrea y/o irritación de la zona perianal.
- Enrojecimiento o inflamación alrededor de una herida o pequeño corte en la piel.
- Pérdida vaginal inusual o picor.

Según la situación se administrará un tratamiento específico, como antibióticos o antifúngicos (contra los hongos) u otros medicamentos que ayuden a aumentar las defensas. Si la infección es grave podría ser necesario el ingreso en el hospital para administrar los tratamientos por vía venosa.

Recomendaciones:

- Consulte siempre al equipo asistencial si se tiene fiebre igual o superior a 38 °C.
- Tome una dieta equilibrada y descanse adecuadamente.
- Evite estar entre multitudes y cerca de personas enfermas.
- Consulte con el médico las vacunaciones. Algunas vacunas, como la de la gripe, están elaboradas con virus atenuados y podrían causar una infección grave.
- Por el mismo motivo, evite estar en contacto con personas recientemente vacunadas con virus vivos atenuados (poliomielitis, gripe, sarampión, etc.), incluso niños.
- No comparta algunos utensilios personales, como los usados para comer, beber o lavarse los dientes.
- No coma alimentos crudos como carne, mariscos o huevos. Lave muy bien las frutas y verduras frescas.
- Lávese las manos frecuentemente a lo largo del día, especialmente antes de comer y después de haber ido al lavabo.
- Dúchese o báñese diariamente y proteja la piel con leches o lociones para evitar la sequedad y las fisuras.
- Tenga cuidado al manipular objetos punzantes, como cuchillos y tijeras.
- Si tiene animales domésticos, no limpie sus utensilios ni recoja los excrementos, ni tan siquiera con bolsas de plástico.
- Utilice guantes en los trabajos de limpieza de la casa o de jardinería, también protegen frente a cortes o quemaduras.
- Lávese los dientes y las encías con un cepillo bien suave.
- En la manicura, tanto de las manos como de los pies, no corte las cutículas.

Disminución de las plaquetas (*trombocitopenia*)

Se trata de una concentración muy baja de plaquetas en la sangre. Las plaquetas también se llaman trombocitos y son las células encargadas de detener las hemorragias. Las personas que tienen trombocitopenia son más propensas a sangrar o hacerse hematomas fácilmente. Hay diversas opciones para su tratamiento médico.

Recomendaciones:

- No beba alcohol ni tome ningún medicamento sin consultarlo previamente. Hay medicamentos que pueden empeorar el riesgo de hemorragia.
- Para la higiene dental use cepillos muy blandos.
- Cuando se suene la nariz, hágalo suavemente, sin forzar la expulsión.
- Tenga cuidado con el manejo de objetos punzantes o cortantes.
- Para la depilación evite ceras y hojas de rasurar.
- Evite los deportes de contacto u otras actividades que puedan causar heridas.

Disminución de los eritrocitos (*anemia*)

Se trata de un nivel bajo de glóbulos rojos (eritrocitos). Estas células son las encargadas de transportar el oxígeno que entra por los pulmones al resto del organismo. Aunque no da síntomas, se puede detectar a través de los controles rutinarios que se hacen durante los tratamientos, y se puede corregir fácilmente. Si el nivel de glóbulos rojos es muy bajo puede presentar síntomas. Los principales son el cansancio, la debilidad, la dificultad respiratoria en pequeños esfuerzos, palpitaciones, mareo y palidez cutánea.

Recomendaciones:

- Descanse tanto como pueda.
- Duerma las horas habituales que le proporcionen un sueño reparador.
- Adapte las actividades a la capacidad. Evite esfuerzos que supongan un cansancio añadido.
- Fraccione las comidas para evitar digestiones pesadas.

Menopausia precoz e infertilidad

No todos los fármacos provocan este efecto secundario. Los fármacos que inducen la interrupción del ciclo menstrual, sea de forma transitoria (amenorrea) o permanente (menopausia) lo hacen actuando sobre los ovarios. Por otra parte, la edad influye significativamente en este efecto. Las mujeres con edad próxima a la menopausia tienen más posibilidades de presentar menopausia precoz. Las mujeres que se encuentran por debajo de los cuarenta años, aproximadamente, pueden tener un periodo transitorio sin la menstruación (amenorrea) y posteriormente un porcentaje alto recupera la actividad ovárica normal. Después de esta edad el porcentaje de recuperación del ciclo menstrual es muy reducido.

2.4. Hormonoterapia

Los efectos secundarios de este tratamiento dependen del tipo de fármaco utilizado, como también del resto de las características individuales de la persona. Los más generales son similares al del proceso natural de la menopausia.

Los más habituales son:

Oleadas de calor. Principalmente se dan en las mujeres próximas al periodo de la menopausia. Hay tratamientos farmacológicos (no hormonales) que pueden mejorar esta situación.

Alteraciones vaginales

- *Sequedad.* La sequedad o irritación vaginal puede ser molesta y puede afectar a las relaciones sexuales.
- *Pérdidas pequeñas de sangre o menstruación irregular.* Estas irregularidades no son normales y, si aparecen, se debe consultar siempre con el médico.

Aumento de peso. Se puede dar un aumento de peso, generalmente no muy importante.

Osteoporosis. Es la pérdida de calcio en los huesos, con un aumento del riesgo de fractura. Se puede prevenir con ejercicio, una dieta rica en calcio y fármacos específicos.

Recomendaciones:

Oleadas de calor

- Sitúese en lugares con temperatura ambiental baja.
- Haga respiraciones profundas y ejercicios de relajación.

Sequedad vaginal

- Puede utilizar lubricantes vaginales hidrosolubles. Si no es suficiente, consulte con su equipo asistencial para valorar posibles alternativas.

Aumento de peso

- No es necesario hacer una dieta de adelgazamiento. Mantener de manera regular la actividad física y una dieta equilibrada suele ser suficiente, ya que el incremento de peso acostumbra a ser moderado.

2.5. Terapias biológicas

Los efectos secundarios de estos tratamientos son similares a los procesos de resfriado y gripe: fiebre, escalofríos, debilidad o náusea. Después del primer tratamiento estos síntomas se acostumbran a atenuar.

LA VIDA DIARIA

En general el ritmo de la vida cotidiana se ve alterado durante los periodos de tratamiento. Durante este tiempo es necesario tener más cuidado de una misma y atender las necesidades que vayan surgiendo, adaptando el ritmo diario a las nuevas situaciones.

Se trata de un proceso que cada persona se plantea de acuerdo con sus capacidades, prioridades y experiencias. Es un momento para pensar cómo continuar desarrollando la vida cotidiana sin sentirse sobrecargada y sin dejar que la enfermedad se convierta en el centro de la vida.

Cuidarse implica muchos aspectos. La nutrición y mantenerse activa son dos elementos clave para tener más sensación de bienestar.

Es necesaria una aportación de calorías y proteínas diarias, suficiente para evitar oscilaciones importantes en el peso y mantener la fortaleza. Comer bien ayuda a sentirse mejor y a tener más energía.

La actividad física también ayuda en este sentido. Hay muchas opciones para hacer actividades, como andar, ir a la piscina, hacer yoga u otros tipos de ejercicio. La actividad aumenta la fortaleza, la energía y también ayuda a disminuir el estrés.

Consulte con el equipo asistencial el tipo de actividad que puede desarrollar, éste le asesorará de acuerdo con su situación individual.

BIBLIOGRAFÍA

The NCCN Patient Guidelines [en línea].

<http://www.nccn.org/patients/patient_gls.asp>

National Cancer Institute [en línea].

<<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/patient>>

Cancer Net URL [en línea].

<<http://www.asco.org/patient/Cancer+Types/Breast+Cancer>>

ANEXOS

ANEXO 1. INDICADORES DE IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

**Indicador nº 1
ESTUDIO CITOISTOLÓGICO**

Nombre del indicador	REALIZACIÓN DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO
Justificación	La realización de una biopsia con aguja gruesa (BAG) proporciona material suficiente para la realización de técnicas inmunohistoquímicas para evaluar el estado de los receptores hormonales, la valoración de proteínas oncoinhibidoras o con valor predictivo de respuesta, como el HER2. Con eso se evita la necesidad de una operación abierta para el diagnóstico de afecciones benignas y permite el diagnóstico de malignidad, lo que hace posible una adecuada programación del tratamiento.
Dimensión	Efectividad
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y realización de BAG}}{\text{Número de pacientes con diagnóstico de carcinoma maligno de mama}} \times 100$
Explicación del término	Biopsia con aguja gruesa (BAG) = Constancia en la documentación revisada (HC documental o informatizada) del informe histopatológico.
Población	<p>Todas la pacientes dadas de alta en el periodo de estudio con diagnóstico principal de carcinoma maligno de mama (código ICD-9 = 174).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excluidas las microcalcificaciones y nódulos no palpables.
Tipo	Proceso
Fuentes de datos	<p>Documentación clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Informes de anatomía patológica → Curso clínico
Comentario	<p><i>Nota:</i> Si consta la petición pero no se localiza el informe (en la HC o en el servicio de anatomía patológica) se considera que no cumple el criterio.</p>

Indicador nº 2
INFORME RADIOLÓGICO

Nombre del indicador	DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN
Justificación	La valoración radiológica es preceptiva en los casos de sospecha de cáncer de mama y su objetivo es contribuir al diagnóstico. La mamografía puede ser suficiente o pueden requerirse otras técnicas de diagnóstico por imagen de forma complementaria. En cualquier caso, será un estudio inicial cuyo informe tiene que aportar información suficiente para permitir el diagnóstico, o hacer una valoración del grado de sospecha.
Dimensión	Efectividad, continuidad asistencial
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes con c. de mama e informe completo en su estudio de diagnóstico por imagen}}{\text{Nº de pacientes con estudio con c. de mama y realización de diagnóstico por imagen}} \times 100$
Explicación del término	<p>Diagnóstico por imagen: cualquiera de las pruebas de imagen realizadas (mamografía, ecografía, neumoncografía, galactografía, tomografía por emisión de positrones (PET) o resonancia magnética).</p> <p>Informe completo: Constancia documentada en la HC (documental o informatizada) de los siguientes aspectos:</p> <p>SIEMPRE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción morfológica • Tamaño tumoral y localización <p>EN CASO DE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mamografía: grado de sospecha de malignidad con uso del Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) • Si no es lesión única: debe constar multicentricidad/multifocalidad
Población	<p>Todas la pacientes dadas de alta en el periodo de estudio con diagnóstico principal de carcinoma maligno de mama (código ICD-9 = 174).</p> <p>Criterio de inclusión: mamografías realizadas en otros servicios de referencia o programa de cribaje.</p>
Tipo	Proceso
Fuentes de datos	<p>Documentación clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • informes de diagnóstico por imagen radiográfica o • comentarios del Comité de Mama (actas o HC)
Comentario	Sólo se considerará cumplido el indicador si constan en el informe radiológico TODOS los parámetros que se refieren a la explicación de términos.

Indicador nº 3
INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Nombre del indicador	CONTENIDO DEL INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
Justificación	El tratamiento apropiado del cáncer de mama depende de una información clara, estandarizada y comprensiva de la patología del tumor primario, tejidos circundantes y ganglios linfáticos regionales.
Dimensión	Efectividad, continuidad asistencial
Fórmula	$\frac{\text{Nº de informes de anatomía patológica en cáncer de mama invasivo que incluyen los elementos requeridos internacionalmente}}{\text{Nº de informes de anatomía patológica en cáncer de mama invasivo}} \times 100$
Explicación del término	<p>Elementos requeridos: Constancia documentada en la HC (documental o informatizada) de los siguientes elementos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Descripción macroscópica • Tamaño del tumor • Tipo histológico • Grado histológico • Presencia o ausencia de multifocalidad • Presencia o ausencia de afectación de márgenes quirúrgicos • Presencia o ausencia de invasión vascular/linfática • Ganglios: número y afectación o ganglio centinela (si procede) <p>CUANDO NO EXISTA ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO PREOPERATORIO, el informe deberá incluir también: receptores hormonales (Re y Rp) y proteínas HER2.</p>
Población	Todos los informes de pacientes dadas de alta en el periodo de estudio con diagnóstico principal de carcinoma maligno de mama (código ICD-9 = 174) y que han sido intervenidas con exéresis del tumor.
Tipo	Proceso
Fuentes de datos	<p>Documentación clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informes de anatomía patológica
Comentario	Sólo se considerará cumplido el indicador si constan en el informe radiológico TODOS los parámetros que se refieren a la explicación de términos.

Indicador nº 4
CIRUGÍA CONSERVADORA

Nombre del indicador	CIRUGÍA CONSERVADORA
Justificación	La cirugía conservadora ha mostrado iguales resultados que la cirugía más radical y representa el tratamiento de elección de la mayoría de los cánceres de mama actuales de pequeñas dimensiones y de los de mayores dimensiones en los cuales la quimioterapia prequirúrgica permite reducir sus dimensiones.
Dimensión	Atención centrada en el paciente (satisfacción)
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes con cáncer de mama sometidas a intervención quirúrgica conservadora}}{\text{Nº de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama}} \times 100$
Explicación del término	Cirugía conservadora: primera intervención quirúrgica terapéutica con exéresis completa de la lesión mamaria sospechosa con segmentectomía, cuadrantectomía, tumorectomía o técnicas oncoplásticas. Siempre referido a la primera intervención quirúrgica.
Población	Todas las pacientes dadas de alta en el periodo de estudio con diagnóstico principal de carcinoma maligno de mama (código ICD-9 = 174).
Tipo	Proceso
Fuentes de datos	<p>Documentación clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hoja quirúrgica • Curso clínico

Indicador n° 5
GANGLIO CENTINELA

Nombre del indicador	BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA (BSGC)
Justificación	La BSGC se admite actualmente como técnica estándar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, que evita linfadenectomías innecesarias y disminuye la morbilidad. Requiere de la existencia de un equipo multidisciplinario (cirujano, anatomopatólogo y especialista en medicina nuclear). Tiene un elevado valor predictivo negativo.
Dimensión	Adecuación
Fórmula	$\frac{\text{Uso de técnica validada de BSGC}}{\text{Número de centros evaluados}} \times 100$
Explicación del término	<p><i>BSGC</i>: localización intraquirúrgica del ganglio centinela, usando técnicas isotópicas y/o colorimétricas.</p> <p><i>Validación</i>: seguimiento de recomendaciones específicas (a verificar en cada centro), para la validación de la técnica.</p>
Población	El centro o centros evaluados
Tipo	Estructura
Fuentes de datos	<p>Dirección del centro</p> <p>Servicios quirúrgicos y medicina nuclear</p>

Indicador nº 6
TRATAMIENTO GENERAL HORMONAL

Nombre del indicador	TRATAMIENTO GENERAL HORMONAL
Justificación	El tratamiento general hormonal está recomendado en las pacientes con tumores con resultado positivo para receptores hormonales, una vez acabada la quimioterapia. En las pacientes de edad superior a 70 años y resultado positivo para receptores hormonales, hay estudios aleatorizados que sugieren una mayor supervivencia si reciben tratamiento hormonal que quimioterapia.
Dimensión	Efectividad y adecuación
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con resultado positivo para receptores hormonales y tratamiento hormonal}}{\text{Número de pacientes con resultado positivo para receptores hormonales}} \times 100$
Explicación del término	<p>Determinación de receptores hormonales: inmunohistoquímica o bioquímica.</p> <p>Tratamiento hormonal: incluye cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • o tamoxifeno • Letrozol (Femara ®) • Anastrozol (Arimidex ®) • Exemestano (Aromasin ®) • Zolodese
Población	Todas las pacientes dadas de alta durante el periodo de estudio con diagnóstico principal de carcinoma maligno de mama (código ICD-9 = 174) y resultado positivo para receptores hormonales.
Tipo	Proceso
Fuentes de datos	<p>Documentación clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Curso clínico • Informe de AP • Documentación oncológica (CCEE)

Indicador nº 7
INTERVALO ENTRE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y POSQUIRÚRGICO

Nombre del indicador	INTERVALO ENTRE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y POSQUIRÚRGICO
Justificación	El inicio del tratamiento posquirúrgico en el plazo que establecen los protocolos y guías de práctica clínica es muy importante desde el punto de vista de la calidad asistencial. Se considera adecuado el plazo de 6 semanas, por la necesidad de recuperación de la paciente, por la valoración por parte del Comité de Mama y por la visita del oncólogo y/o radioterapeuta.
Dimensión	Efectividad, riesgo
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes cuyo intervalo entre intervención quirúrgica y primer tratamiento posquirúrgico es igual o inferior a 6 semanas o 30 días laborables}}{\text{Nº de pacientes intervenidas quirúrgicamente por cáncer de mama}} \times 100$
Explicación del término	<p><i>Intervención quirúrgica:</i> última intervención quirúrgica conservadora o intervención quirúrgica convencional (mastectomía).</p> <p><i>Tratamiento posquirúrgico:</i> realización de quimioterapia y/o radioterapia.</p> <p><i>Intervalo:</i> días transcurridos desde la fecha de la intervención quirúrgica y la fecha de inicio del tratamiento posquirúrgico (QT y/o RT).</p>
Población	Todas la pacientes dadas de alta en el periodo de estudio con diagnóstico principal de carcinoma maligno de mama (código ICD-9 = 174).
Tipo	Resultado
Fuentes de datos	<p>Documentación clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informe quirúrgico • Informe de oncología radioterápica • Informe de oncología médica
Comentario	En pacientes jóvenes con resultado negativo para receptores hormonales se recomienda el inicio antes de las 3 semanas.

ANEXO 2. RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA REDACCIÓN DE UN INFORME DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE CÁNCER DE MAMA

[Protocolo «Surgical Pathology Cancer Case Summary» ACP]²⁰¹

Protocolo de mama/informe de AP

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Fecha de obtención: _____ Fecha de registro: _____ NHC: _____ N.º biopsia: _____
Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

DATOS CLÍNICOS Y MACROSCÓPICOS

Localización: Mama derecha Mama izquierda
CUADRANTE: CSE CSI CIE
 CII Retroareolar Otros/UQ _____

Tipo de muestra:

Biopsia por punción: BAG/estereotáctica Directa Núm. De cilindros _____
Biopsia quirúrgica: Lesión palpable Lesión localización con arpón
Tratamiento quirúrgico:
 Tumorectomía Cuadrantectomía
 Mastectomía simple Mastectomía radical modificada
 Otros (especifíquese) _____

Tamaño de la muestra _____ cm/mm Incluye piel Sí, de _____ cm No

Tamaño de la lesión / del tumor _____ mm

Estudio preoperatorio: _____

Márgenes de resección (distancia y especificar márgenes): _____

Foto macro: Sí No Banco de tumores: Sí No

Clave de secciones: _____

DATOS MICROSCÓPICOS

A. Lesión mamaria maligna no infiltrante Presente Ausente

Ductal Grado nuclear: Bajo Medio Alto Con necrosis Sin necrosis
Medida: _____ mm Patrón de crecimiento _____ Índice de Van Nuys _____

Lobulillar Clásico Indeterminado Pleomórfico

Enfermedad de Paget (sin tumor subyacente)

B. Lesión mamaria microinfiltrante Presente Ausente

Carcinoma ductal microinfiltrante (< 1 mm)

C. Lesión mamaria maligna infiltrante Presente Ausente

Tipo histológico de lesión invasiva

Ductal (NOS) Lobulillar Tubular Anillo de sello
 Medular Mucinoso Papilar Otros: _____

Diámetro máximo de la lesión infiltrante: _____ mm

Tamaño tumoral total (incluye CDIS > 1 mm) _____ mm

Cantidad de CDIS Igual o inferior 25% Superior 25%

Tumor múltiple (incluye multifocal y multicéntrico) Sí No

Distancia entre lesiones: _____ Tamaño de todas las lesiones: _____ mm

Grado del componente infiltrante

Diferenciación tubular	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Suma de puntuación	<input type="checkbox"/> Grado I (3-5 puntos)
Pleomorfismo nuclear	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> Grado II (6-7 puntos)
Número de mitosis	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3		<input type="checkbox"/> Grado III (8-9 puntos)
Invasión linfática/vascular				<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Necrosis tumoral				<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
Calcificaciones				<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
<input type="checkbox"/> Presentes, mama benigna				<input type="checkbox"/> Presentes, mama benigna y maligna	
<input type="checkbox"/> Presentes, componente tumoral <i>in situ</i>				<input type="checkbox"/> Presentes, componente tumoral infiltrante	
<input type="checkbox"/> Presentes, componente tumoral <i>in situ</i> i infiltrante					
Afectación de la piel				<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente
<input type="checkbox"/> Invasión por extensión directa o discontinua del tumor a dermis, con o sin afectación de la epidermis					
<input type="checkbox"/> Infiltración de linfáticos dérmicos					
<input type="checkbox"/> Enfermedad de Paget					
Afectación del músculo				<input type="checkbox"/> Presente	<input type="checkbox"/> Ausente

PT (según la última edición de la UICC del año 2002): _____

D. Márgenes quirúrgicos Libres Afectados

Afectado/s (contacto con la tinta china). Especifíquese componente infiltrante o *in situ*, margen y extensión (mm): _____

Margen de seguridad más próximo a _____ mm

E. Otras lesiones del parénquima mamario Presente Ausente

<input type="checkbox"/> Hiperplasia ductal	<input type="checkbox"/> Sin atipia	<input type="checkbox"/> Con atipia
<input type="checkbox"/> Neoplasia lobulillar <i>in situ</i>		
<input type="checkbox"/> Cicatriz radial		
<input type="checkbox"/> Lesión de células columnares	<input type="checkbox"/> Sin atipia	<input type="checkbox"/> Con atipia
<input type="checkbox"/> Otras lesiones (especifíquese) _____		

F. Ganglios linfáticos Sí No

Número total de ganglios linfáticos _____

Número de ganglios linfáticos afectados _____

Tamaño metástasis mayor _____

Ganglio centinela	Número:	Tamaño:
<input type="checkbox"/> Estudio preoperatorio	No / Sí:	número afectados / número total
<input type="checkbox"/> Estudio molecular	No / Sí:	número afectados / número total
<input type="checkbox"/> Estudio definitivo	número afectados / número total	Tamaño metástasis mayor:

pN (según la última edición de la UICC del año 2002): _____

G. Estudios complementarios (cada hospital especificará los que practique)

Receptores de estrógenos Positivo Negativo % de células positivas _____

Receptores de progesterona Positivo Negativo % de células positivas _____

Índice de proliferación: % de células positivas _____

c-erbB-2/neu2:

Inmunotinción: Positivo (3+) Positivo (2+) Negativo (0 o 1+)

FISH/CISH: Amplificado No amplificado Polisomías _____

Otras determinaciones (especifíquese): _____

Patrón de crecimiento del DCIS

Sólido
 Micropapilar
 Papilar/cribriforme
 Cribriforme
 Comedocarcinoma
 Otros (especifíquese) _____

Índice multifactorial de Van Nuys (para el DCIS)

Puntuación	1	2	3
Tamaño	15 mm o menos	16-40 mm	Más de 41 mm
Distancia al margen	Más de 10 mm	1-9 mm	1 mm o menos
Histología	No <i>comedo</i> , no necrosis	No <i>comedo</i> , necrosis	Comedocarcinoma

pT según la última edición de la UICC del año 2002

pTx (no evaluable)	pTis (carcinoma <i>in situ</i>)	pT1 mic (" 1 mm)
pT1a (> 1-5 mm)	pT1b (> 5-10 mm)	pT1c (> 10-20 mm)
pT2 (> 20-50 mm)	pT3 (> 50 mm)	pT4 (invasión piel o pared torác.)
pT4a (invasión pared torácica, no músculo pectoral)	pT4b (edema, incluye piel de naranja, ulceración de la piel nódulos satélites en la piel de la misma mama)	pT4c (incluye el pT4a y pT4b)
pT4d (carcinoma inflamatorio)		

pN según la última edición de la UICC del año 2002

- pNx (no se han podido estudiar los ganglios)
- pN0 (ganglios sin metástasis, sin estudios adicionales)
 - pN0 (i -) (ganglios linfáticos negativos, también por estudio IHQ)
 - pN0 (i +) (ganglios linfáticos negativos histológicamente, positivos IHQ pero < 0,2 mm)
 - pN0 (mol -) (ganglios linfáticos negativos histológicamente, negativos RT-PCR)
 - pN0 (mol +) (ganglios linfáticos negativos histológicamente, positivos RT-PCR)
- pN1 (metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por el ganglio centinela, aunque clínicamente no aparentes)
 - pN1mi (micrometástasis, más de 0,2 mm y menos de 2 mm)
 - pN1a (metástasis en 1-3 ganglios linfáticos, al menos uno de ellos de más de 2 mm)
 - pN1b (ganglios linfáticos de la mamaria interna con metástasis microscópica detectada por el ganglio centinela, aunque clínicamente no aparente)
 - pN1c (metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y ganglios de la cadena mamaria interna con metástasis microscópicas, aunque clínicamente no aparentes)
- pN2 (metástasis en 4-9 ganglios axilares ipsolaterales o ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis de ganglios axilares)
 - pN2a (metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares, al menos uno de ellos con focos > 2 mm)
 - pN2b (metástasis clínicamente aparente en la mamaria interna en ausencia de metástasis a ganglios axilares)

- pN3 (metástasis a 10 o más ganglios linfáticos metastásicos ipsolaterales axilares; o ganglios linfáticos infraclaviculares ipsolaterales; o ganglios linfáticos de la mamaria interna ipsolaterales en presencia, además, de 1 o más ganglios axilares positivos; o más de 3 ganglios linfáticos axilares positivos y ganglios de la mama interna clínicamente negativos pero con micrometástasis; o ganglios linfáticos supraclaviculares)
 - pN3a (metástasis a 10 o más ganglios, al menos uno de ellos con más de 2 mm de tumor o metástasis a ganglios infraclaviculares)
 - pN3b (metástasis a ganglios de la mamaria interna clínicamente aparentes con presencia, además, de ganglios linfáticos axilares positivos; o metástasis a más de 3 ganglios axilares y metástasis microscópicas en ganglios de la cadena mamaria interna detectadas por estudio de ganglio centinela aunque no clínicamente aparentes)
 - pN3c (metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares)

EVALUACIÓN DE LOS TUMORES DE MAMA POSQUIMIOTERAPIA ²⁰²

Categorías de respuesta al tratamiento:

Tumor:

- Respuesta patológica completa (ausencia de carcinoma residual / ausencia de tumor residual invasivo con presencia de carcinoma *in situ*)
- Respuesta parcial
- Sin pruebas de respuesta

Se sugiere que se informe sobre la cantidad de componente infiltrante o *in situ* y de los cambios inflamatorios o de fibrosis atribuibles a la quimioterapia.

Ganglios:

- 1. Sin pruebas de enfermedad metastásica ni de cambios en los ganglios linfáticos.
- 2. No se detecta tumor metastásico pero hay pruebas de respuesta fibroinflamatoria (*down-staging*)
- 3. Pruebas de enfermedad metastásica pero también de respuesta fibroinflamatoria
- 4. Pruebas de enfermedad metastásica sin respuesta al tratamiento

CASOS ESPECIALES DE AFECCIÓN MAMARIA

Tumor filoide (tumor *phylloides*)

- Benigno Indeterminado Maligno

Hay que especificar componente/s sarcomatoso/s _____

Márgenes:

- Libres Afectado/s (contacto con la tinta china). Especifíquese _____ N/C

Sarcoma de mama

Tipo histológico _____

- Grado I Grado II Grado III (según sarcomas de partes blandas)

Número de mitosis (X10CGA) _____

BIBLIOGRAFÍA DEL ANEXO

College of American Pathologists. URL disponible en:
http://www.cap.org/apps/cap_portal?_nfpb=true&_pageLabel=reference [Fecha de acceso: 23/09/08] 2008.

Pinder SE, Provenzano E, Earl H, *et al.* Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007 Mar; 50(4):409-17.

