SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL

Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

GUÍA CLÍNICA
Cáncer de Mama

2010

Citar como:

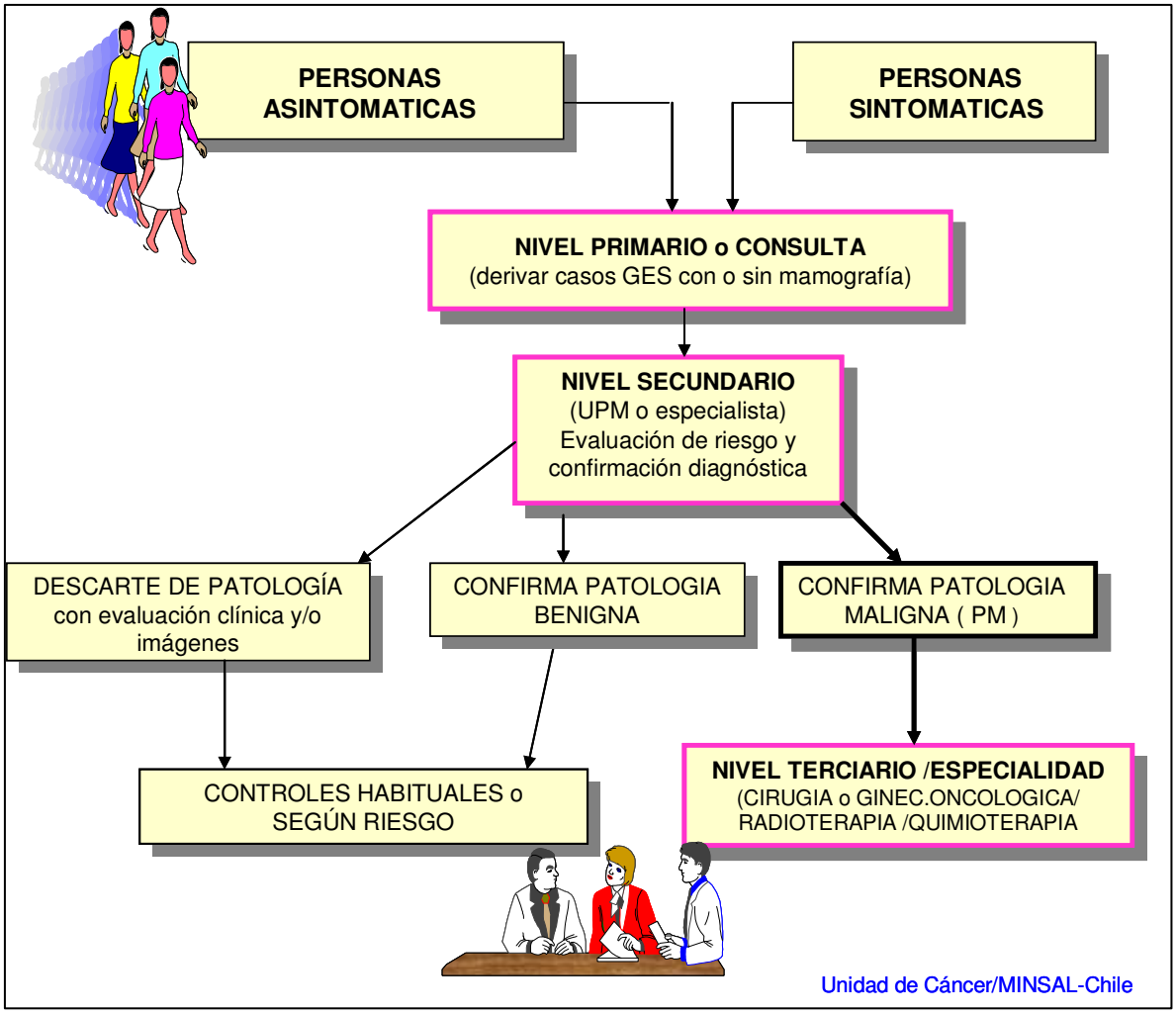
MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica **CÁNCER DE MAMA**
SANTIAGO: MINSAL, 2011.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN: 978-956-8823-55-9
Fecha de publicación:
1ª Edición: 2004
2ª Edición: 2006
Revisión y Actualización
3° Edición: 2011

INDICE	Página
Glosario de Términos	4
Flujograma de actividades para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama	5
Recomendaciones clave para la detección, tratamiento y seguimiento cáncer de mama	6
1. Introducción	7
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud	7
1.2 Alcance de la guía	8
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía	9
Usuarios a los que está dirigida la guía	9
1.3 Declaración de intención	9
2. Objetivos	9
3. Recomendaciones	10
3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica	10
Recomendaciones claves para la prevención, tamizaje y sospecha	13
3.2 Confirmación diagnóstica y etapificación	15
Algoritmo de confirmación diagnóstica	16
Recomendaciones claves para la confirmación diagnóstica	17
3.3 Tratamiento	17
3.3.1 Tratamiento cáncer ductal in situ	18
3.3.2 Tratamiento cáncer lobulillar	19
Recomendaciones claves para el tratamiento del cáncer in situ	20
3.3.3 Tratamiento para cáncer temprano	20
Recomendaciones claves para el tratamiento del cáncer temprano	29
3.3.4 Tratamiento de mama localmente avanzado	29
Recomendaciones claves para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado	33
3.3.5 Tratamiento cáncer metastático	34
Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de mama metastásico	41
3.4 Seguimiento de cáncer de mama	41
Recomendaciones claves para el seguimiento	44
3.5 Reconstrucción mamaria	45
4. Implementación de la guía	47
4.1 Diseminación	47
4.2 Evaluación de cumplimiento de la guía	47
5. Desarrollo de la guía	47
5.1 Grupo de trabajo	47
5.2 Declaración de conflicto de interés	49
5.3 Revisión de la literatura	50
5.4 Formulación de las recomendaciones	50
5.5 Vigencia y actualización	51
Referencias	52
ANEXO 1: Consentimiento Informado	69

GLOSARIO DE TÉRMINOS	
BED	BIOSPIA ESTEREOTAXICA DIGITAL
BI-RADS	BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM
BLC	BIOPSIA LINFONODO CENTINELA
BQ	BIOPSIA QUIRURJICA
BRQ	BIOPSIA RADIOQUIRURJICA
CC	CIRUGIA CONSERVADORA
CDIS	CANCER DUCTAL IN SITU
CLIS	CANCER LOBULILLAR IN SITU
CMLA	CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO
DA	DISECCION AXILAR
ECA	EPIDEMILOGY CATCHMENT AREA
ECR	EXTRA CANCER RISK
EFM	EXAMEN FISICO DE MAMA
EMPA	EXAMEN DE MEDICINA PREVENTIVA DEL ADULTO
EORTC	EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER
FISH	HIBRIDACION FLUORESCENTE IN SITU
GES	GARANTIAS EXPLICITAS DE SALUD
HER-2	C-ERB2 (c-erb2)
HLA	HIPERPLASIA LOBULILLAR ATIPICA
HT	HORMONOTERAPIA
IA	INHIBIDORES DE AROMATASA
IMC	INDICE DE MASA CORPORAL
IMRT	RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA
JCRT	JOINT CENTER FOR RADIATION THERAPY
MT	MASTECTOMIA TOTAL
NLIS	NEOPLASIA LOBULILLAR IN SITU
NSABP	NATIONAL SURGICAL ADJUVANT BREAST AND BOWEL PROJECT
PANDA	PROGRAMA NACIONAL DE DROGAS ANTINEOPLASICAS
PET	TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES
PPB	PROBABLE PATOLOGIA BENIGNA
PPM	PROBABLE PATOLOGIA MALIGNA
QT	QUIMIOTERAPIA
QTA	QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE
QTNA	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
RE	RECEPTOR DE ESTROGENO
RL	RECIDIVA LOCAL
RECIST	RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS
ReM	RECONSTRUCCION MAMARIA
RM	RESONANCIA MAMARIA
RP	RECEPTOR DE PROGESTERONA
RR	RIESGO RELATIVO
RT	RADIOTERAPIA
SEER	SURVEILLANCE-EPIDEMIOLOGYAND END RESULT PROGRAM
SG	SOBREVIDA GLOBAL
SLE	SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD
SWOG	SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP
TAC	TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA
Tam	TAMOXIFENO
TRH	TERAPIA DE RESTITUCION HORMONAL
UKCCR	UNITED KINGDOM COORDINATING COMMITTEE ON CANCER RESEARCH
UPM	UNIDAD DE PATOLOGIA MAMARIA - NIVEL SECUNDARIO O ESPECIALISTA
US	ULTRASONIDO
USPSTF	US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE

FLUJOGRAMA DE ACTIVIDADES PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA



Recomendaciones claves en cáncer de mama

Recomendaciones claves (Nivel de evidencia)	Grado de Recomendación
Realizar tamizaje cada 2 años con mamografía o asociada o no a EFM en mujeres de 50-74 años (**2**).	**B**
Confirmar diagnóstico de cáncer de mama con informe histológico con biopsia percutánea como primera elección (**2**).	**B**
Tratar a pacientes con diagnóstico de CDIS con cirugía conservadora cuando se pueda resecar la lesión completa con márgenes quirúrgicos microscópicamente negativos y no se produzca una deformación cosmética inaceptable (**2**).	**B**
Considerar una evaluación kinésica pre y post operatoria en las pacientes sometida a cirugía por cáncer de mama en especial cuando se asocie cirugía axilar (**3**).	**C**
Toda paciente con diagnóstico confirmado de cáncer de mama debe recibir apoyo psicológico (**2**).	**B**
Indicar radioterapia a toda paciente con diagnóstico de CDIS post cirugía conservadora (**1**).	**A**
Indicar Tamoxifeno a pacientes con cáncer de mama temprano, pre o post menopáusicas y con receptores de estrógeno y/o progesterona positivos (**1**).	**A**
Considerar en el Comité Oncológico, el uso de Trastuzumab en adyuvancia en las personas con cáncer de mama temprano, que sobreexpresen el gen Her-2(++/+++), confirmado por FISH/RT-PCR, con tumor mayor de 1 cm independiente del compromiso axilar y de los receptores hormonales y con ecocardiograma o MUGA normal; por 1 año (**1**).	**A**
La indicación de quimioterapia neoadyuvante es considerada la terapia estándar para el tratamiento del cáncer localmente avanzado (**1**).	**A**
Indicar radioterapia a toda paciente con cáncer localmente avanzado, independiente de la respuesta a quimioterapia neo adyuvante (**2**).	**B**
Considerar al menos, el control de síntomas, la mejoría clínica y la reducción o estabilidad tumoral para evaluar la respuesta a tratamiento sistémico (**1**).	**A**
En personas con cáncer de mama metastásico, usar preferentemente esquemas con monodrogas y sólo considerar esquemas combinados en los casos que se requiere respuesta tumoral rápida, teniendo en cuenta la mayor toxicidad esperada (**1**).	**A**
Iniciar tratamiento con bifosfonatos en toda paciente con evidencia de metástasis óseas en examen radiológico, tanto si son sintomáticas como asintomáticas (**1**).	**A**
En el seguimiento de pacientes tratadas por cáncer de mama que se encuentren asintomáticas, realizar sólo examen físico por especialista, mamografía anual de buena calidad y educar a la paciente respecto de síntomas relevantes (**1**).	**A**

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

El cambio del perfil epidemiológico de la población chilena junto con el aumento de la esperanza de vida al nacer, ha provocado el aumento de las enfermedades crónicas como el cáncer, constituyendo un importante problema de salud pública en términos de morbi mortalidad. Es así como, el cáncer ocupa el segundo lugar entre las principales causas de mortalidad en los últimos 30 años[1].

Las estimaciones a nivel mundial de mortalidad e incidencia obtenidas a través de la GLOBOCAN2002, indican que el cáncer de mama aparece como primera causa de muerte por cáncer en la mujer. Esta misma fuente, estimó que anualmente, fallecen 410.712 mujeres por esta causa, alcanzando una tasa estandarizada por edad de 13,2 por 100.000 mujeres. La tasa de incidencia estandarizada por edad fue estimada en 37,4 por 100.000 mujeres con un total de 1.151.298 casos nuevos en mundo.
Para Sudamérica, la misma fuente estima una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 15,1 por 100.000 mujeres y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 46,0 por 100.000, lo que se traduciría en que anualmente fallecerían 24.681 mujeres y se producirían 75.907 casos nuevos en este continente[2].

En Chile, el cáncer de mama en 2008 alcanzó una tasa de mortalidad observada de 14,5 por 100.000 mujeres. La tasa de Años de Vida Potenciales Perdidos (AVPP) por cáncer de mama en la mujer es de 100 por 100.000, ocupando el segundo lugar después de cáncer cervicouterino[3].

El análisis de la tendencia de las tasas de mortalidad ajustadas por edad por este cáncer muestra una reducción del 14,4%, entre los años 1990 y 2008, como se observa en la siguiente tabla:

Mortalidad por cáncer de la mama femenina (tasas* ajustadas por edad y observadas). Chile, 1990-2008

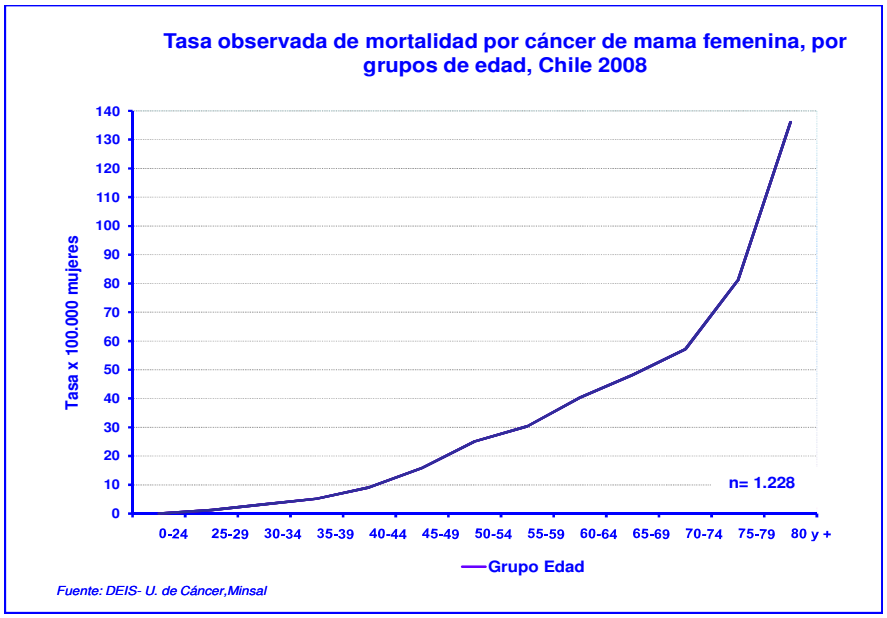
Años	N°	Tasa observada*	Tasas ajustada*
1990	823	12,3	13,0
1991	819	12,1	12,5
1992	802	11,6	11,9
1993	815	11,6	11,7
1994	840	11,7	11,8
1995	932	12,8	12,7
1996	962	13,0	12,7
1997	885	11,8	11,3
1998	982	13,0	12,1
1999	973	12,7	11,7
2000	1.027	13,2	12,0
2001	1.024	13,0	11,6
2002	1.049	13,2	11,4
2003	1.070	13,3	11,3
2004	1.096	13,5	11,2
2005	1.169	14,2	11,6
2006	1.145	13,8	11,0
2007	1.160	13,8	10,7
2008	1.228	14,5	11,2

* Tasa por 100.000 mujeres

Fuente:DEIS-Minsal

La distribución por grupos de edad en el 2008, muestra que la tasa de mortalidad comienza a aumentar a contar de los 45 años, alcanzando una tasa de 41,8 por 100.000 mujeres en el grupo mayor de 45 años y concentrando el 90,6% de las defunciones. La mortalidad masculina por este cáncer en el mismo año llegó al 0,1 por 100.000 hombres con un total de 8 casos, 7 de los cuales eran mayores de 65 años.

.



En el año 2008, el riesgo de mortalidad más alto por este cáncer a nivel nacional, lo presentó el Servicio de Salud Magallanes con una tasa observada de 22,7 por 100.000 mujeres, seguido por Viña del Mar Quillota y Valparaíso- San Antonio con 20,6 y 18,6 por 100.000 mujeres, respectivamente[1].

Respecto a la información de la incidencia por este cáncer, los Registros Poblacionales de cáncer del país, ubicados en las Regiones de los Ríos, Antofagasta y Bio Bio, reportan tasas de incidencia de 32,3, 31,9 y 29,6 por 100.000 mujeres respectivamente. La incidencia nacional estimada por el Programa Nacional de Cáncer de Mama, a través de la información enviada por los 29 Servicios de Salud del Sistema Público de Salud fue cercana a los 3.100 casos nuevos el 2009. No se tiene información de los casos nuevos generados por el Sistema Privado de Salud.
El diagnóstico del cáncer de mama en etapas más precoces (in situ, I y II) ha aumentado de 42,9 a 69,4% entre los años 1999 y el 2009. Así mismo, se observa una reducción de 74,4% en los casos diagnosticados en etapa IV en el mismo período (20,7 a 5,3%)[4].

1.2 Alcance de la Guía

Esta guía incluye recomendaciones basadas en la evidencia para la detección, sospecha, confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento de cáncer de mama.
No reemplaza el juicio clínico y en su implementación deben considerarse las particularidades locales. La adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.
No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía sean debidamente fundamentadas.

Esta guía no incluye recomendaciones para la detección, sospecha, confirmación diagnóstica y tratamiento de cáncer de mama en personas menores de 15 años.
Esta guía no incluye recomendaciones para el alivio del dolor y cuidados paliativos integrales para las pacientes con cáncer de mama metastático.

1.3 Tipo de pacientes

Esta guía esta referida a personas de 15 y más años que presentan:

a) Factores de riesgo de cáncer de mama
b) Mamografía sospechosa: BI-RADS 4 o 5.
c) Ecotomografía sospechosa: BI-RADS 4 o 5.
d) Examen físico de mama compatible con Probable Patología Maligna (PPM).

1.4 Usuarios a los que está dirigida la guía

Esta guía está dirigida a equipos de profesionales de atención primaria, secundaria y terciaria: médicos generales, de familia y especialistas, matronas, enfermeras, de los servicios públicos o privados.
Esta versión de la guía reemplaza la Guía Clínica Cáncer de Mama.2006.

1.5 Declaración de intención

Esta Guía Clínica es un instrumento cuyo objetivo es apoyar la toma de decisiones de los profesionales acerca de los cuidados de salud que resultan más apropiados al manejo de personas afectadas por el cáncer de mama, sobre la base del conocimiento de la mejor evidencia científica disponible.

2. OBJETIVOS DE LA GUIA CLINICA

2.1 Objetivos Sanitarios

- Reducir la tasa de mortalidad estandarizada por edad.
- Aumentar la pesquisa de cáncer de mama in situ y en estadios I y II

2.2 Objetivos Transversales

- Disminuir la variabilidad clínica en la atención de pacientes afectados por cáncer de mama
- Mejorar la calidad de la gestión clínica en la red asistencial
- Actualizar conocimientos y proporcionar una base científica sólida a los equipos de salud

3. RECOMENDACIONES

Las recomendaciones de esta guía para cáncer de mama abarcan:

- Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica
- Confirmación diagnóstica y etapificación
- Tratamiento de cáncer de mama in situ
- Tratamiento del cáncer temprano
- Tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado
- Tratamiento de cáncer de mama metastático
- Seguimiento
- Reconstrucción Mamaria

3.1 Recomendaciones para la prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

1) ¿Qué hábitos saludables han demostrado ser efectivos en la prevención primaria de cáncer de mama?

Síntesis de la evidencia:
Numerosos estudios observacionales han evaluado cambios en el estilo de vida con relación a prevención del cáncer de mama. Un factor de estilo de vida es la actividad física ya que produce tardanza de la menarquia, mayor porcentaje de ciclos anovulatorios y menor cantidad de hormonas sexuales endógenas. Las mujeres que realizan 3 a 4 horas a la semana de ejercicios moderados a vigorosos tienen un 30 a 40% menor riesgo de desarrollar cáncer de mama que las mujeres sedentarias (Mc Tiernan, 2003).

Estudios observacionales muestran que niveles moderados y altos de consumo de alcohol se asocian a mayor riesgo de cáncer de mama. La ingesta de alcohol produce un aumento de 7% de riesgo de cáncer de mama por cada 10 grs. de alcohol adicional consumido diariamente[5].

2) ¿Cuáles son los criterios para definir las mujeres de alto riesgo para cáncer de mama?

Síntesis de la evidencia
Estudios observacionales han permitido identificar estos factores y estimar la magnitud del riesgo asociado a ellos. Se han clasificado en factores de riesgo mayores aquellos que aumentan en 2 o más veces el riesgo y factores de riesgo menores los que aumentan en menos de 2 veces el riesgo[6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17].

<u>Factores de Riesgo Mayores:</u>

- Portadores de mutaciones de alta penetrancia en los genes BRCA1 y BRCA2, además de otras mutaciones en otros genes, aún desconocidos.
- Historia familiar. Familiares de 1° o 2º grado con cáncer de mama bilateral; cáncer mamario antes de los 50 años sin mutaciones demostradas; familiares con cáncer de mama en dos generaciones; cáncer de mama y ovario; familiar varón con cáncer de mama. Se recomienda investigar la historia familiar de cáncer en tres generaciones sucesivas.
- Radioterapia de tórax antes de los 30 años de edad por cáncer, usualmente de origen linfático.

- Antecedentes de lesiones histológicas precursoras: hiperplasias atípicas, neoplasia lobulillar in situ, atipia plana.
- Antecedente personal de cáncer de mama. En mujeres mayores de 40 años con antecedente personal de cáncer de mama, el riesgo relativo de un nuevo cáncer fluctúa entre 1.7 y 4.5. Si la mujer es menor de 40 años el riesgo relativo se eleva a 8.0
- Densidad mamográfica aumentada (controversial). El aumento de la densidad mamográfica mamaria ha sido identificada como factor de riesgo de cáncer de mama en diferentes publicaciones. Sin embargo, existe controversia con relación a la cuantificación del riesgo según la magnitud de la densidad. Existe necesidad de ensayos clínicos prospectivos para definir el grado de riesgo de cáncer de mama según el tipo o extensión del aumento de densidad mamográfica.

Factores de Riesgo Menores:

- Edad. Como factor aislado es muy importante en el riesgo de cáncer de mama. A mayor edad, mayor riesgo. La incidencia de cáncer de mama a los 80-85 años es 15 veces más alta que a los 30-35 años. En estudios de prevención se considera alto riesgo a partir de los 60 años[18].
- Historia familiar en parientes de 1º, 2° o 3° grado, después de los 60 años de edad.
- Factores reproductivos. 1) Menarquia precoz y menopausia tardía. Ello conlleva a una mayor exposición a ciclos menstruales durante la vida de la mujer lo que aumenta en alrededor de 30% el riesgo de cáncer de mama. Por la misma razón, la ooforectomía bilateral antes de los 40 años disminuye el riesgo en aproximadamente 50%. 2) Nuliparidad y 1º parto después de los 30 años se asocia con aumento del riesgo en un tercio.
- Enfermedades mamarias benignas proliferativas: adenosis esclerosante, lesiones esclerosantes radiales y complejas (cicatriz radiada), hiperplasia epitelial ductal florida, lesiones papilares y fibroadenomas complejos.
- Sobrepeso después de la menopausia: existe relación entre Índice Masa Corporal (IMC) elevado y riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. El riesgo relativo es 1.26 con IMC sobre 21.
- Ingesta crónica de alcohol: la ingesta de alcohol produce un aumento de 7% de riesgo de cáncer de mama por cada 10 grs. de alcohol adicional consumido diariamente. El consumo de alcohol se asocia a mayor riesgo de desarrollar tumores RE (+). Una ingesta mayor o igual a 10 gr/día representa un RR=1.35, 95% CI 1.02 - 1.80, $p<0.049$ para tumores RE+RP+; y RR 2.96, 95% CI=1.56-3.56, $p<0.001$ para tumores RE+RP.
- Algunas terapias de restitución hormonal: El aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso de terapias de restitución hormonal ha variado en el transcurso de los últimos años de acuerdo a los diferentes preparados estudiados. El riesgo relativo oscila entre 0.7 y 2.0 dependiendo del estudio y de las formulaciones empleadas. Resumiendo la bibliografía revisada se puede concluir que el aumento del riesgo de cáncer de mama con tratamiento de estrógenos es mínimo o ninguno. El mayor riesgo observado con terapias de restitución hormonal combinadas, es de responsabilidad de ciertas progestinas.

Se recomienda que a aquellas mujeres que presenten los factores de riesgo mayor, se les aplique algunos de los modelos matemáticos para cuantificación del riesgo:

- Modelo de Gail modificado por Costantino[19,20, 21].
- Modelo de Claus
- Otros programas computacionales: BRCA-PRO® y CancerGene®.

3) ¿Cuál es el mejor método de tamizaje para el cáncer de mama?

Síntesis de la evidencia

La mamografía continúa siendo la base del tamizaje de cáncer de mama**.**

Se analizaron 13 estudios: 1 estudio randomizado, 1 revisión sistemática de ensayos clínicos, 4 revisiones sistemáticas de estudios randomizados y otros tipos de estudios, 3 cohortes, 1 ecológico y 2 estudios de opinión de expertos.

Está demostrado que el tamizaje mamario de buena calidad, disminuye la tasa de mortalidad por cáncer de mama. La reducción se observa a partir de los seis años de seguimiento y aumenta con el tiempo[22,23,24,25].

Las mujeres que participan de un programa de tamizaje tienen más posibilidades de acceder a una cirugía conservadora[26,27]. El diagnóstico se hace en etapas más favorables por lo que mejora el pronóstico[28].

4) ¿Cuál es la efectividad del Examen Físico de Mama sólo y el auto examen de mama como métodos de tamizaje?

Síntesis de la evidencia

No se encontraron estudios nacionales de costo-efectividad.

Para la vigilancia de mujeres de alto riesgo, las estrategias actualmente basadas exclusivamente en el EFM y AEM para la detección temprana del cáncer de mama en la población en general no son suficientes. No se encontró evidencia científica para responder a esta pregunta.

5) ¿A qué grupo de edad dirigir el tamizaje?

Síntesis de la evidencia

La del US Preventive Services Task Force (USPSTF) en su publicación del 2002, indicó que el tamizaje dirigido a reducir la mortalidad por cáncer de mama, lograba la mayor reducción con mamografía anual o bianual en mujeres de 50 a 69 años. Para las mujeres de 40-49 años, la evidencia del tamizaje es más débil, y el beneficio absoluto de la mamografía es más pequeño, de lo que es para las mujeres mayores[29].

La revisión de las recomendaciones del año 2002 del USPSTF, publicadas en New England Journal-Annals of Internal Medicine en noviembre 2009 focalizó la actualización de la evidencia en la efectividad del tamizaje con mamografía en diferentes grupos de edad, en especial, en mujeres de 40 a 49 años en las mayores de 70 años. La actualización concluye que el mayor impacto en la reducción de la mortalidad por este cáncer, se logra realizando mamografía cada 2 años en mujeres entre 50 y 74 años. Los estudios en el grupo de 40 a 49 años publicados por separados, no muestran un beneficio claro, pero al combinarlos, tendría algún beneficio, aunque menor, si se considera además los falsos positivos, el sobretratamiento y las consecuencias psicológicas en esas pacientes.

Además, indican que la evidencia actual es insuficiente en señalar beneficios adicionales versus los efectos adversos del screening mamográfico en mujeres mayores de 70 años[30].

6) ¿La mamografía digital es más eficiente que la convencional?

Síntesis de la evidencia

Un estudio prospectivo con gold Standard[31] de 150 pacientes con lesiones sospechosas, concluye que la mamografía digital mostró mejor calidad de imagen y detección de calcificaciones que la mamografía convencional, pero igual eficiencia diagnóstica.

Utilizar mamografía digital en mujeres premenopáusicas, mamas densas y menores a 50 años. No hay aún evidencia científica de la utilidad entre 50 a 69 años.

7) ¿Cuál es el mejor método de detección en la mujer embarazada?

Síntesis de la evidencia

Como resulta comprensible, en este tema no se encontraron publicaciones que incluyeran ensayos aleatorizados, trabajos prospectivos, ni tampoco grandes series de pacientes.
A partir del análisis de 11 artículos, revisiones no sistemáticas de la literatura basadas en series de casos, y recomendaciones de expertos, se concluye que el ultrasonido es el método más eficaz en la evaluación mamaria durante el embarazo y lactancia, con una sensibilidad cercana al 100%, frente a 70-90% de la mamografía, cuyo rendimiento decae principalmente por el aumento de densidad que experimenta el tejido mamario[32].
La RM con contraste no tiene indicación en el estudio de lesiones mamarias durante el embarazo[33].

Clasificación mamografías y conducta a seguir

Categoría BI-RADS	Interpretación	Recomendación
0	**Estudio Incompleto** necesita estudios adicionales	Estudios adicionales con mamografía, proyecciones localizadas o magnificadas y/o ecotomografía.
1	**Normal** examen negativo	Control según indicación.
2	**Normal** o con hallazgos no patológicos	Control según indicación.
3	**Anormalidad** (hallazgos probablemente benignos)	Hallazgos probablemente benignos: realizar seguimiento.
4	**Anormalidad sospechosa de malignidad** sugerir estudio histológico	Hallazgos sospechosos, sugerir estudio histológico.
5	**Alta probabilidad de malignidad,** realizar estudio histológico	Hallazgos altamente sospechosos, realizar estudio histológico.
6	**Cáncer de Mama** diagnosticado y/o tratado, control.	Control con especialista

Mamografía normal, corresponden a BI-RADS 1 y 2. Los casos informados como BI-RADS 0 ó 3, se derivan a consulta con especialista, pero no serán considerados casos GES. Las personas con informes mamográficos con BI-RADS 4 y 5, deben ser derivados a especialista y serán considerados casos GES.

8) ¿Cómo asegurar la calidad de los centros donde se realizan mamografías?
Es altamente recomendable que todos los centros donde se realicen mamografías, cumplan con los estándares de acreditación vigentes y con programas de control de calidad.

9) ¿Cuándo sospechar un cáncer mamario?
Definición de casos sospechosos:

a) EFM compatible con signos clínicos de cáncer de mama, y/o
b) Mamografía sospechosa: BI-RADS 4 o 5 y/o
c) Ecotomografía mamaria sospechosa: BI-RADS 4 o 5

Derivación de casos sospechosos:
Todos los casos sospechosos, deben ser derivados al especialista de la
Unidad de Patología Mamaria (UPM) o a la red de atención establecida.
Cuando la derivación de una persona con sospecha clínica del Probable Patología Maligna (PPM) sea sin mamografía, ésta debe solicitarse en el nivel de la especialidad (ver Norma Técnica-administrativa del GES).

Recomendaciones claves la prevención, tamizaje y sospecha de cáncer de mama

Recomendaciones Claves (Nivel de evidencia)	Grado de Recomendación
Promover una alimentación baja en grasas, disminuir el consumo de alcohol y aumentar la actividad física contribuyen a disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama (**3**).	**C**
Realizar tamizaje cada 2 años con mamografía en mujeres de 50-74 años, asociado o no a EFM (**2**).	**B**
Evaluar los factores de riesgo mayores y menores para identificar y clasificar a las mujeres de alto riesgo (**2**).	**B**
Detectar y derivar los casos sospechosos de patología maligna de la mama a especialista (**2**).	**B**

3.2 Recomendaciones para la confirmación diagnóstica y etapificación

1) ¿Cuál es el procedimiento de elección para la confirmación de cáncer de mama?

El diagnóstico de cáncer de mama se confirma con el informe histológico positivo. Este informe debe ser emitido en un formato tipo, con todos los elementos requeridos y es recomendable que contenga todos los elementos indicados en el documento "*Actualizaciones en Diagnóstico Patológico en Cáncer de Mama*" (ver Link: http://www.mastologia.cl/sitio/index_main.html).

La biopsia percutánea mamaria es aceptada y utilizada en forma universal como el método de elección para la confirmación diagnóstica[34]. Dependiendo de la presentación clínica y/o imagenológica de la enfermedad, las opciones de biopsia son:

- Biopsia core (guiada por US): en nódulos sólidos, palpables y no palpables, sospechosos, BI-RADS 4 y 5.
- Biopsia estereotáxica digital (BED): en microcalcificaciones y otras lesiones mamográficas sospechosas, como distorsiones del parénquima o asimetrías de densidad BI-RADS 4 y 5, no visibles en ecografía.
- Biopsia con aguja de Tru-cut: en tumores grandes o localmente avanzados.
- Biopsia radio-quirúrgica (BRQ): en lesiones sospechosas no palpables, cuando no se dispone de biopsia core ni de BED.
- Biopsia de piel: en casos sospechosos de carcinoma inflamatorio.
- Biopsia de pezón: en casos sospechosos de cáncer de Paget.
- Biopsia incisional: en caso de tumores localmente avanzados y que no se disponga de aguja de Tru-cut.
- Biopsia de localizaciones secundarias: en casos de cáncer metastásico.

Excepcionalmente, en casos de descarga por pezón, podría indicarse Citología, ya que no es recomendable para confirmar diagnóstico.
Las pacientes que hayan sido derivadas sin mamografía, se les debe realizar este examen. Una proporción de ellos requerirán además de ecotomografía mamaria y/o proyecciones mamográficas adicionales previo a la biopsia.
Las determinaciones de receptores hormonales de estrógenos, de progesterona y de c-erb-2 con técnica inmunohistoquímica, pudieran realizarse en la muestra obtenida por punción en los casos cuyo tratamiento primario no sea la cirugía.

2) ¿Cuál es el aporte de la resonancia mamaria en la evaluación pre operatoria?

Síntesis de la evidencia
Una revisión sistemática y meta análisis de 19 estudios que evalúan la resonancia para la detección de multifocalidad y multicentricidad no visible en exámenes convencionales, muestra que la resonancia detecta más cáncer en 16% de las pacientes (Houssami, 2008).
Algunas investigaciones indican que la resonancia mamaria pre quirúrgica es de mayor utilidad en algunos subgrupos, como es el caso de la histología del carcinoma lobulillar infiltrante. En una revisión sistemática, que incluyó 18 estudios, con un número de 450 pacientes, se demostró que los carcinomas lobulillares presentaron con mayor frecuencia multifocalidad y multicéntricidad (32% focos adicionales) y presentaron más a menudo cánceres contralaterales, aproximadamente en un 7% de las pacientes. La resonancia cambió la conducta quirúrgica en un 28,3% del total de los casos (IC 95%: 20 a 39), siendo esta correcta en un 88% de las veces (IC 95%:75 a 95) basándose en la anatomía-patológica (Mann, enero 2008).
En cuanto a la sensibilidad de la resonancia para detección de multifocalidad y multicentricidad en relación al patrón mamario mamográfico, hay un trabajo multicéntrico y prospectivo que muestra que la detección de cáncer en los subgrupos de mamas con patrón de densidades dispersas, heterogéneamente densas y extremadamente densas, fue significativamente mayor en comparación con la de la mamografía (81% versus 60%) lo que no sucedió en los patrones adiposos (Sardanelli, 2004). Sin embargo, hay otro estudio retrospectivo que no mostró diferencia significativa en el cambio del manejo quirúrgico, al separar por tipo de patrón mamario (Braun, 2008).

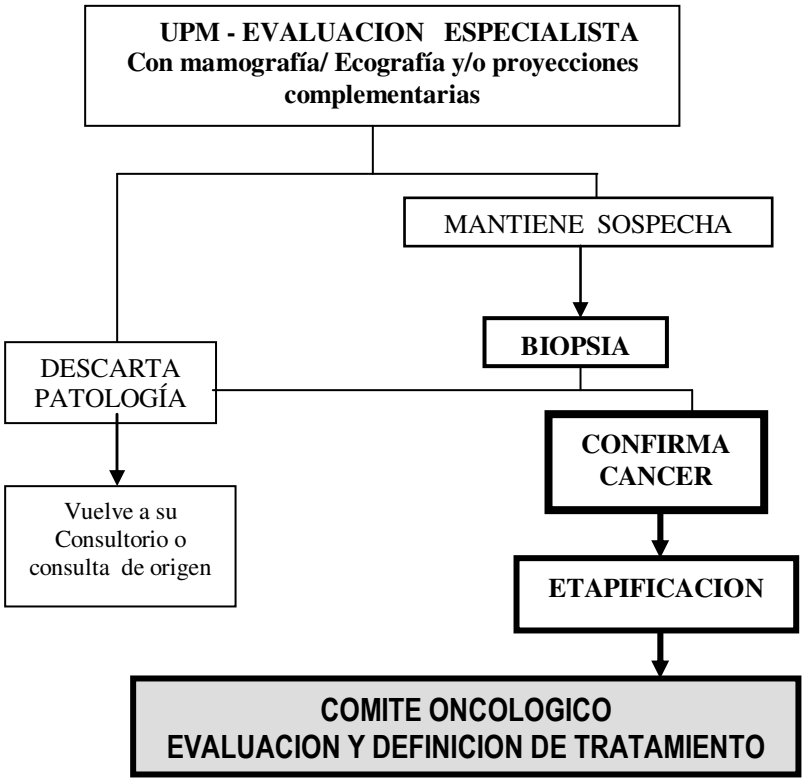
3) ¿Qué estudios se recomiendan para la etapificación?

Síntesis de la evidencia
Los estudios de extensión con radiografía de tórax y/o TAC de tórax, ecografía de abdomen y pelvis y/o TAC de abdomen y pelvis, cintigrama óseo y resonancia (cuando el TAC es dudoso), están recomendados en pacientes con cáncer localmente avanzado y en pacientes con signos o síntomas de sospecha de compromiso sistémico, como dolor óseo, elevación de las fosfatasas alcalinas, alteración de pruebas hepáticas. Estos estudios no están indicados en pacientes en etapa I y II asintomáticos[35].
No se recomienda el uso de PET o PET/CT en la etapificación de pacientes en etapa I o II, por la alta tasa de falsos negativos en la detección de lesiones de menores de 1 centímetro o de bajo grado y la baja sensibilidad en la detección de metástasis axilares; además, estas pacientes tienen una baja probabilidad de de tener enfermedad metastásica, con una alta tasa de falsos positivos[36,37].
La determinación del examen de FISH se efectúa siempre en caso que el Her-2 Neu(c-erb-b-2) se informe positivo (++/+++).

Una vez confirmado el diagnóstico y la etapificación, la paciente debe ser evaluada por un comité oncológico, integrado por los especialistas de la UPM, oncólogo médico y/o radioterapeuta y otros

especialistas de ser necesario. En algunos casos la paciente podría ser evaluada en comité antes de ser puncionada.
Este comité debe evaluar y definir el tratamiento.

ALGORITMO DE CONFIRMACION DIAGNOSTICA



Recomendaciones claves para la confirmación diagnóstica y etapificación de cáncer de mama

Recomendaciones (nivel de evidencia)	Grado Recomendación
Confirmar diagnóstico de cáncer de mama con informe histológico con biopsia percutánea como primera elección (**2**).	**B**
Considerar la indicación de resonancia mamaria en sub grupos específicos de pacientes: mamas densas y extremadamente densas e histología lobulillar (**1**).	**A**
Realizar exámenes para estudio de extensión en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o con sospecha de compromiso sistémico (**2**).	**B**
Realizar determinación FISH siempre en casos con Her-2 Neu positivos (++)/(+++) (**1**).	**A**

3.3 Recomendaciones para el tratamiento

3.3.1. Cáncer Ductal in Situ:

1) ¿En qué casos está indicada la cirugía conservadora?

Síntesis de la evidencia:

Se encontró una guía clínica (Shelley, 2006)[38] y un artículo de revisión no sistemática, narrativo[39], sobre el estado actual tratamiento del cáncer ductal in situ (CDIS).
Con relación a la indicación de cirugía conservadora (CC), concluyen que la mastectomía parcial (MP) o CC es una opción razonable siempre que todas las microcalcificaciones sospechosas sean extirpadas y se logre un margen libre de tumor de por lo menos 2 a 3 mm.
La principal condición que define si una paciente es candidata a cirugía conservadora, es la factibilidad de obtener márgenes quirúrgicos microscópicamente negativos. La distancia óptima entre el margen quirúrgico y el tumor es aún controversial porque no hay informes definitivos sobre este factor, sin embargo, existe un consenso general en que el margen apropiado debe medir 2 a 3 mm.
El pronóstico es excelente con una supervivencia global mayor del 95% a 10 años.
Aunque el CDIS no es una lesión invasora, aproximadamente un 40% de las pacientes tratadas con escisión incompleta y sin radioterapia (RT) post operatoria, desarrolla un carcinoma invasor.
Excepcionalmente, a las pacientes con diagnóstico de CDIS que son candidatas a CC, que prefieran maximizar el control local se les ofrecerá la opción de CC o de mastectomía total (MT). Esta última con o sin reconstrucción inmediata, continúa siendo una opción aceptable.
La evidencia indica que la CC debe ser seguida de RT

2) ¿Existen casos de CDIS en que se pueda evitar la RT post operatoria?

Síntesis de la evidencia:

Existe una revisión sistemática que incluye todos los ensayos aleatorios publicados a la fecha[40]. Son 4 los estudios clínicos aleatorios controlados diseñados para definir el rol de la RT adyuvante en CDIS operado con CC[41,42,43, 44]. Estos estudios son consistentes en cuanto a que la RT reduce la incidencia acumulada de RL de 31,7 a 15,7%. El ensayo de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), en sus 2 reportes, el segundo con mayor seguimiento, demuestra beneficios en cuanto a supervivencia libre de recidiva local (RL) aumentándola de 74 a 85% con RT, RR 0,53 estadísticamente significativo, con reducción de riesgo de RL preinvasora e invasora en 48 y 42% en términos absolutos respectivamente. El UKCCCR trial redujo la RL en un 8,9% en forma absoluta, disminuyendo la incidencia de 13,7% a 4,8% en el grupo irradiado. El último ensayo publicado es el SweDCIS que arrojó un RR de 0,4 para RL en el grupo experimental. Ningún estudio mostró beneficio en términos de supervivencia global ni de incidencia de metástasis a distancia.
Mediante el análisis de subgrupos, no se ha logrado identificar un grupo de pacientes cuyas características pronostiquen un riesgo bajo de RL que permita omitir la RT adyuvante.
Múltiples series de distinta índole (cohorte retrospectiva, revisiones no sistemáticas, opiniones de expertos, etc.) no han logrado establecer, utilizando los factores de riesgo clásicos (edad, márgenes quirúrgicos, grado histológico, tamaño tumoral, etc.) grupos de bajo riesgo de RL en los que se podría omitir la RT adyuvante.

3) ¿En qué casos está indicada la mastectomía total?

Síntesis de la evidencia:

La MT está indicada en los casos de CDIS "suficientemente" extensos[45,46]o mayores de 4 cms[47,] en los casos en que la CC provoque como resultado un defecto cosmético inaceptable; en los casos de CDIS multicéntricos; en los casos con persistencia de márgenes quirúrgicos positivos después de más de un intento de CC; en pacientes que prefieran la MT para maximizar el control local y en los casos en que la RT esté contraindicada, como en enfermedades del colágeno activas.

4) ¿Está indicada la biopsia de ganglio centinela en el CDIS?

Síntesis de la evidencia:

Las metástasis axilares son muy poco frecuentes y se presume que son secundarias a invasión no detectada.
Diversos estudios reportan el hallazgo de invasión en el estudio histológico definitivo de pacientes originalmente diagnosticadas con CDIS. Estas cifras oscilan entre 13 y 32%. Destaca el hecho que estas series incluyen alrededor de un 20% de casos con masa palpable o masa mamográfica, lesiones de gran tamaño, mayores de 4 cms. o con microinvasión presente en las muestras obtenidas por punción[48,49,50].
Algunos estudios evaluaron los factores predictores de invasión, identificando en el análisis multivariado, el tamaño mayor de 5 cms, los casos que se han diagnosticado mediante una biopsia percutánea y la presencia de masa al examen clínico o en la mamografía como predictores independientes de invasión.
La publicación que comunica tasas de recurrencia axilar en el CDIS indica que 7 de 813 pacientes (NSABP B-17) y 6 de 1799 (NSABP B-24) presentaron recurrencia axilar. El riesgo fue de 0,83/1000 pacientes año y 0,36/1000 pacientes año respectivamente. El riesgo de recurrencia axilar en 253 pacientes del B-17 en las que se realizó disección axilar fue 0 y el riesgo de recurrencia axilar en las 560 del B-17 en las que no se realizó disección axilar fue 0,26/1000 pacientes año (p 0,67). El riesgo de recurrencia axilar en 162 pacientes del B-24 en que se realizó disección axilar fue 0 y el riesgo de recurrencia en 1637 del B-24 en que no se realizó disección axilar fue 0,52/ pacientes año p 0,67[51].

5) ¿Cuáles son las indicaciones de la hormonoterapia?

Síntesis de la evidencia:

Se identificaron dos ensayos aleatorios controlados y multicéntricos.
El estudio NSABP–B-24[52]comparó cirugía conservadora + radioterapia + tamoxifeno por 5 años con cirugía conservadora + radioterapia + placebo por 5 años en el CDIS. Se incluyó 902 pacientes en cada rama del estudio.
El total de RL in situ e invasoras en la rama placebo fue de 130 (13%), y en la rama con tamoxifeno 84 (8%), con un RR de 0,63 IC 95% 0,47 - 0,83 para eventos globales. El RR para RL invasora fue de 0,57 p 0,0004 y para in situ RR 0,69 no significativo. En el subgrupo de pacientes < 50 años, la reducción del riesgo de RL fue de 38% comparado con un 22% en pacientes mayores de 50 años. Concluye que el tamoxifeno disminuyó principalmente las RL ipsilaterales invasoras.
No hubo un exceso estadísticamente significativo de cáncer del endometrio en el grupo con tamoxifeno, 7 vs 2, RR 3,4% IC 95% 0,6-33,4 p 0,2.
La tasa de incidencia por 1000 pacientes por año de RL invasora ipsilateral se redujo en un 47%, de 9 a 4,8 p 0,01 y la tasa de RL in situ ipsilateral se redujo de 9,4 a 8 (p 0,48). La incidencia

acumulada de RL invasoras y no invasoras a 7 años disminuyó de 11,1% a 7,7% p 0,02. Los resultados se mantienen al cabo de 7 años de seguimiento, disminuyendo fundamentalmente las RL de tipo invasor.
No recomiendan el uso de tamoxifeno adyuvante en el CDIS en el subgrupo de mujeres mayores de 50 años.

3.3.2 Neoplasia lobulillar in situ

La neoplasia lobulillar in situ (NLIS) se define como una proliferación dentro de una o más unidades terminales ducto lobulillares de células uniformes, generalmente pequeñas, poco cohesivas y que pueden o no distender al lobulillo.
La NLIS es un término que incluye un espectro de lesiones desde la hiperplasia lobulillar atípica (HLA) al carcinoma lobulillar in situ (CLIS) las que están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar un cáncer invasor ulteriormente (lesión de alto riesgo). Sin embargo, diversos autores han planteado la duda si algunos subtipos de NLIS más agresivos, como el CLIS pleomórfico, pudieran provocar un riesgo de progresión hacia un carcinoma invasor y por consiguiente, deberían ser manejados del mismo modo que un CDIS de bajo grado[53,54] (lesión precursora).
La NLIS es una entidad poco frecuente encontrándose en alrededor de 1-2% de todas las biopsias percutáneas de mama[55,56,57]. Carece de una clínica o imagenología propia, siendo su hallazgo incidental, en el contexto del estudio histológico de otras lesiones.

1) ¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento más allá de la biopsia?
Síntesis de la evidencia:

Se analizaron 16 publicaciones, de las cuales, 11 eran series de casos, 2 revisiones narrativas también de series de casos y 1 estudio de corte transversal.
En un estudio de cohorte retrospectivo se recolectó 4835 casos diagnosticados como NLIS, de los cuales 350 desarrollaron un carcinoma invasor en un período de 25 años. El 23,1% de estos casos presentó histología de tipo lobulillar infiltrante, en cambio este tipo histológico se observó sólo en el 6,5% de los cánceres primarios diagnosticados en el mismo período[58].
Pese a que los distintos autores concuerdan que se requiere de más estudios con un mayor número de pacientes para permitir recomendaciones más definitivas, en los últimos años se ha observado que existe una tendencia a realizar una resección quirúrgica frente al hallazgo de NLIS en una biopsia percutánea[59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69]. En particular, algunos autores recomiendan la resección quirúrgica post biopsia percutánea de NLIS cuando ésta se ha efectuado por microcalcificaciones; cuando se asocia a otras lesiones de alto riesgo; cuando existe discordancia imagenológica-histológica; cuando hay características histológicas que se entrelazan con CDIS; cuando está asociada a una lesión sólida sincrónica; cuando se trata de un CLIS con comedonecrosis o cuando se encuentra la variedad de CLIS pleomórfico.

2) ¿Se deben tratar todas las NLIS con tamoxifeno?
Síntesis de la evidencia:

Se encontró 2 estudios prospectivos aleatorios doble ciego, P-1 e IBIS I, que evaluaron el efecto preventivo del Tamoxifeno (Tam) versus placebo en mujeres de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama[70].
El subgrupo de mujeres con el antecedente de NLIS tiene el potencial de demostrar una relación beneficio/riesgo positiva con el uso de tamoxifeno. Dado que el número de casos con NLIS está aumentando progresivamente, se podría esperar que una proporción importante de mujeres con esta lesión que se beneficien con Tam.

Recomendaciones claves para el tratamiento de cáncer ductal in situ

Recomendaciones Claves (Nivel de evidencia)	Grado de Recomendación
Tratar a pacientes con diagnóstico de CDIS con cirugía conservadora cuando se pueda resecar la lesión completa con márgenes quirúrgicos microscópicamente negativos y no se produzca una deformación cosmética inaceptable (**2**).	**B**
Indicar radioterapia (RT) a toda paciente con diagnóstico de CDIS post cirugía conservadora (**1**).	**A**
Indicar mastectomía total, sólo en casos especiales, como casos de CDIS extensos o multicéntricos; cuando hay persistencia de márgenes quirúrgicos positivos; en pacientes que prefieran la MT y en los casos en que la RT esté contraindicada, como en la enfermedad del colágeno activa (**2**).	**B**
Realizar biopsia de ganglio centinela en los casos en que se encuentre invasión o micro invasión en la histología definitiva, en lesiones extensas y en casos que se presenten con masa (**2**).	**B**
Considerar el uso de tamoxifeno adyuvante en las pacientes tratadas por CDIS o NLIS con receptores de estrógeno positivos, especialmente en las premenopáusicas (**1**).	**A**
Considerar la resección quirúrgica, post biopsia percutánea, en los casos con neoplasia lobulillar in situ, especialmente si se asocian a otras lesiones de alto riesgo; cuando existe discordancia imagenológica-histológica; en los casos que presenten la morfología con la variante pleomórfica o comedonecrosis y en los casos en que la NLIS se asocie a masa o a microcalcificaciones residuales (**4**).	**C**

3.3.3 Recomendaciones para el cáncer temprano (I, II y IIIa)

La cirugía en cáncer de mama temprano incluye la resección del tumor, ya sea a través de mastectomía total o de mastectomía parcial. La mastectomía parcial consiste en la remoción completa del tumor con márgenes negativos, buen resultado cosmético y RT post operatoria. Además, en ambos casos se debe evaluar el estado axilar, lo cual se puede realizar con disección axilar (DA) clásica o a través de la biopsia del linfonodo centinela (BLC).
La evidencia actual documenta la equivalencia en términos de recurrencia loco regional y supervivencia del tratamiento conservador con la mastectomía total, en ambos casos con el adecuado tratamiento de la axila[71,72,73,74,75], por lo que se recomienda la realización de tratamiento conservador cuando éste sea posible.

1) ¿Cuáles son las opciones quirúrgicas para el tratamiento del cáncer temprano?

a) Tratamiento conservador o mastectomía parcial

Indicaciones: En todos los casos en que no exista una contraindicación, ya sea por razones propias de la cirugía o por la imposibilidad de realizar RT, que siempre está asociada a la mastectomía parcial.

Contraindicaciones absolutas
- RT previa a la mama o a la pared torácica
- Necesidad de RT durante el embarazo
- Microcalcificaciones sospechosas o malignas difusas
- Enfermedad extensa que no pueda ser resecada a través de una sola incisión, alcanzando márgenes negativos y con resultado estético aceptable.

Contraindicaciones relativas
- Enfermedad activa del tejido conectivo que comprometa la piel (especialmente esclerodermia y lupus)
- Tumores mayores a 5 cms
- Mujeres menores de 35 años o mujeres premenopáusicas portadoras de mutaciones BRCA 1/2 ya que tienen riesgo aumentado de recidiva ipsilateral.

b) Mastectomía total:

Está indicada cuando el tratamiento conservador está contraindicado según los criterios antes mencionados.

1) Biopsia de linfonodo centinela
Se mantiene la recomendación de realizar la BLC en pacientes con axila clínicamente negativa y tumores de hasta 3 cm.

Indicaciones de la BLC en situaciones especiales:
a) tumores mayores a 3 cm sólo en el contexto de un protocolo o decisión específica del comité respectivo. Dado que no hay evidencia suficiente avalada con control de falsos negativos no se recomienda efectuar BLC a todas las pacientes con tumores mayores de 3 cm.
b) cáncer multifocal: cuando sean T1 y T2 menores de 3 cm.
c) cáncer multicéntrico: cuando sean T1 y T2 menores de 3cm.
d) pacientes obesas idealmente con la técnica mixta.

e) pacientes con prótesis mamaria con la técnica mixta.
f) pacientes con reducción mamaria previa con la técnica mixta.
g) cáncer de mama en hombres dentro de protocolos de estudio y previa evaluación en comité multidisciplinario. Se recomienda su uso con técnica mixta.

2) Disección axilar:

La axila se debe disecar por una incisión arciforme, separada de la incisión de mastectomía parcial, bajo la línea de los folículos pilosos, entre la línea axilar anterior y la posterior. Se debe preservar los nervios toracodorsal (nervio del dorsal ancho), torácico largo (nervio del serrato anterior) e idealmente el nervio del pectoral. La preservación del nervio intercostobraquial es posible siempre que no exista compromiso linfático masivo. Se recomienda resecar todo el contenido linfático o adiposo de los niveles I y II. Un modelo matemático sugiere que se necesita un mínimo de 10 linfonodos resecados para tener un valor predictivo de 93% que el resto de los linfonodos son negativos[76].

3) ¿La radioterapia adyuvante post mastectomía reduce las recidivas?

Síntesis de la evidencia:

La RT adyuvante post mastectomía efectuada con técnicas adecuadas mejora el control local, reduciendo en 2/3 las RL en todas las pacientes y mejora la supervivencia global (SG) y por causa específica en todas las pacientes con axila positiva, sin relación con el número de linfonodos positivos[77,78]. La CC seguida de RT es equivalente a la mastectomía sola, aún en grupos de menor edad[79]. El meta-análisis de ensayos de distribución aleatoria publicado en 2005, en que se analizan 42.000 pacientes tratados con técnicas relativamente modernas de RT y un seguimiento maduro muestran que el uso de RT adyuvante, ya sea post mastectomía o post CC se asocia no sólo a mejor control local sino que también a mejor SG y causa específica, evitando una muerte por cáncer por cada cuatro recidivas prevenidas[80]. Este efecto es igual en todas las pacientes independiente de la edad, características tumorales, terapias sistémicas y época del estudio.

4) ¿Debe tratarse con RT la cadena mamaria interna?

Síntesis de la evidencia:

Las consideraciones presentadas en al Consenso de 2003, siguen aún vigentes y se está a la espera de la publicación de resultados del estudio 22922 de la EORTC, ya concluido, y que está actualmente en etapa de recolección de datos. Especialmente en nuestra época en que la identificación del ganglio centinela ha permitido encontrar un grupo de pacientes que tienen como sitio de drenaje la cadena mamaria interna, hacen más relevante la importancia de saber si es necesario o no tratarla, particularmente en situaciones clínicas que permiten predecir un alto riesgo de compromiso metastásico[81,82,83].

5) ¿Qué debe realizarse primero, radioterapia o quimioterapia?

Síntesis de la evidencia

Los estudios NSABP B-18 y B-27[84]demuestran que el inicio precoz de la quimioterapia (QT) no se asocia a mejor supervivencia; el estudio aleatorio del JCRT[85,86] mostró que no había diferencias en sobrevida ni en control loco-regional al dar QT antes o después de la RT. La QT puede retrasar la RL, pero no disminuye su riesgo a largo plazo[87]. Por lo tanto carecemos de información proveniente de estudios de distribución aleatoria que nos ayuden a seleccionar la secuencia ideal. Sólo se

dispone de estudios que analizan el impacto negativo del retraso en el inicio de la radioterapia, traduciéndose en un aumento de la falla local y por lo tanto en un probable deterioro de la supervivencia, se sugiere que la RT sea iniciada a partir de 3 semanas después de efectuada la cirugía, en especial en grupos de alto riesgo de recidiva local, en caso que no se vaya a realizar quimioterapia post operatoria. En los casos que vayan a recibir quimioterapia post operatoria, se recomienda que la RT se inicie 1 mes después de efectuado el último ciclo de quimioterapia[88,89,90].

La quimioterapia puede ser usada antes de la radioterapia en pacientes con márgenes quirúrgicos negativos y linfonodos positivos.
En aquellas situaciones biológicas en que hay un compromiso masivo de linfonodos con importantísimo riesgo de falla loco-regional y discreto beneficio presuntivo de la quimioterapia, se deberá considerar la secuencia RT-QT sobre la secuencia QT-RT.

6) ¿Existe diferencia en la efectividad entre la aplicación de RT en esquemas hipofraccionados en comparación con el fraccionamiento Standard?

Síntesis de la evidencia
Basados en experiencias inglesas y canadienses[91,92]algunos ensayos aleatorios recientes han evaluado control local y efectos adversos usando RT sobre toda la mama después de CC en esquemas de hipofraccionamiento acelerado en comparación con fraccionamiento estándar[93,94,95,96,97.] El uso de esquemas hipofraccionados en cáncer de mama parece tener cierta lógica, considerando que la relación a/b de este cáncer parece ser de 4, similar a los tejidos normales, por lo que en teoría podría lograrse un resultado similar en control tumoral y complicaciones crónicas con una reducción en los efectos agudos cutáneos[98,99]. Si bien los resultados iniciales parecen en algunos casos favorecer al hipofraccionamiento, debe considerarse que ninguno de los ensayos disponibles incluye sobreimpresión en lecho, lo que constituye el estándar actual[100]. Tampoco incluyen pacientes con tumores de mayor volumen, irradiación de linfonodos o pared torácica ni un número razonable de pacientes con terapia sistémica.
Hasta tener resultados con seguimiento a largo plazo, el esquema de hipofraccionamiento podría indicarse sólo en pacientes mayores altamente seleccionados con bajo riesgo de recidiva local, con axila negativa y bordes ampliamente negativos después de cirugía conservadora, como alternativa al fraccionamiento estándar, cuando las condiciones individuales de la paciente impidan efectuar éste último.

7) ¿Qué es la Radioterapia con intensidad modulada y cuál es su indicación?

Síntesis de la evidencia
La radioterapia con intensidad modulada (IMRT) es un método que ha tenido un importante desarrollo en diversos cánceres, especialmente en cabeza y cuello, cerebro y próstata. Diversos autores han explorado su utilidad en cáncer de mama[101] y se han descrito varias técnicas en mama, considerándose que su uso es factible, aceptable y seguro, aunque el seguimiento es aún insuficiente[102]. Sus potenciales beneficios incluyen mayor homogeneidad de dosis en la mama o pared torácica tratada, mejor cobertura de linfonodos de la cadena mamaria interna, reducción de la dosis en pulmón ipsilateral y adecuada protección miocárdica. Entre sus desventajas se incluyen la potencial exposición de zonas excluidas en radioterapia 2-D y 3-D, incluyendo mayor volumen mamario y pulmonar contralateral con dosis bajas, mayor tiempo de exposición, unidades monitor y dosis corporal total, y necesidad de la consideración de incertezas producto del movimiento de órganos generado por la respiración. Otras desventajas incluyen mayor tiempo y complejidad de la planificación, mayor tiempo diario de tratamiento, y necesidad de controles de calidad adicionales por físico médico, lo que puede determinar una peor relación costo/beneficio.

En un único ensayo aleatorio disponible queda en evidencia una mejoría en homogeneidad de dosis con una reducción de las complicaciones agudas cutáneas[103]. Esto parece ser más importante en pacientes seleccionadas con mamas de gran volumen. Un resultado similar puede ser obtenido con otras técnicas de menor complejidad, como la 3DCRT con campos compensatorios. Están pendientes datos de resultados clínicos a largo plazo, costo/beneficio, técnicas óptimas y selección de pacientes. Se concluye que la RT conformada 3D continúa siendo el estándar actual para cáncer de mama. El rol de la IMRT en el cáncer de mama y la tecnología asociada está en rápida evolución[104]. La decisión de utilizar IMRT debe estar basada en la dosimetría obtenida según las condiciones anatómicas individuales.

8) ¿Cuál es el uso de la Terapia Sistémica para el cáncer de mama en etapa temprana?

La terapia sistémica ha modificado la evolución biológica natural del cáncer de mama temprano. Al uso tradicional de la terapia endocrina y la quimioterapia (QT), se han agregado actualmente las terapias biológicas.
Recientemente, han surgido nuevos datos en puntos muy importantes, como la utilización de las técnicas de biología molecular para distinguir factores pronósticos y predictivos en la terapia adyuvante del cáncer de mama. También se ha podido establecer, mediante estudios prospectivos de gran tamaño, el beneficio de medicamentos como los inhibidores de aromatasa, taxanos y trastuzumab.

9) ¿Qué esquema se recomienda para terapia sistémica en el cáncer temprano?

Síntesis de la evidencia:
Se analizaron 9 publicaciones de las cuales 5 se refieren al uso de antraciclinas y la toxicidad de éstas; 1 meta-análisis de ECR, 1 análisis de 8 ensayos clínicos de epirubicina, 1 párrafo de libro de texto sobre toxicidad cardíaca de antraciclinas, 1 estudio de cohortes de tratamiento con antraciclinas versus no antraciclinas y dos estudios de cohorte australianos para medir el riesgo de leucemia. Para el estudio del efecto de Ciclofosfamida + Metotrexato + Fluoracilo (CMF), se consideró 1 estudio de opinión de expertos, el análisis del protocolo SWOG s8897 INT102 que mide los efectos tóxicos tardíos de CMF versus CAF y el análisis de 3 protocolos con pacientes tratadas con CMF y con CMF + antraciclinas.
El uso del esquema que asocia CMF ha disminuido mucho desde la demostración por meta-análisis de la superioridad de los esquemas con antraciclina (esquemas AC, FAC) y también con taxanos [105]. En el hecho, la principal indicación recae en las pacientes en las cuales se desea evitar la toxicidad de las antraciclinas. En el consenso de St. Gallen se estimó apropiado el uso de CMF en aquellas pacientes con respuesta endocrina alta o intermedia pero con factores de riesgo, excluyendo la positividad de HER-2. También puede emplearse cuando el uso de antraciclinas está contraindicado por disfunción ventricular izquierda: fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a 50%[106].
En general, la preocupación con el uso de esquemas con antraciclinas se centra en el riesgo de las complicaciones tardías, como leucemias agudas y toxicidad cardíaca.
El esquema CMF no aumenta la incidencia de leucemias agudas y mielodisplasias con respecto a las cifras de la población general.
Un estudio poblacional australiano mostró que las sobrevivientes de cáncer de mama tenían una probabilidad de 2.6 veces mayor de desarrollar leucemia aguda y mielodisplasias con respecto a la población general. Sin embargo, no hubo diferencias entre las cohortes tratadas entre 1982 y 1990 (poco uso de antraciclinas) y entre 1991 y 2004 (mayor uso de antraciclinas)[107], por lo que no parece haber un riesgo substancial de leucemia aguda luego del uso de antraciclinas.

En cuanto al riesgo de cardiotoxicidad, en un estudio efectuado en Francia de cohortes tratadas con epirubicina, el riesgo de presentar disfunción sistólica fue de 1.36 a los 7 años; la mayor parte de las alteraciones se produjo en los primeros dos años y fueron factores de riesgo la edad mayor de 65 años y un IMC mayor a 27 [108].
El análisis retrospectivo de los estudios del SWOG (SouthWest Oncology Group) que compara el uso de adriamicina versus CMF, no demostró un mayor compromiso de la función cardíaca con un seguimiento hasta 13 años[109].
Finalmente un estudio del SEER (Surveillance – Epidemiology and End Result Program) señala un 26% de mayor riesgo con antraciclinas comparado con QTs sin antraciclinas. La incidencia del daño cardíaco se dobla cada 10 años y aparecen como factores de riesgo la presencia de enfermedad coronaria, enfisema pulmonar, hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica y diabetes.
En resumen, no parece haber un riesgo mayor importante de leucemia aguda con el uso de antraciclinas. En cambio sí hay un incremento de toxicidad cardíaca a largo plazo, especialmente en los grupos de riesgo.

10) ¿Qué pacientes no requieren quimioterapia?

Síntesis de la evidencia:
Se analizaron 5 estudios: 1 revisión sistemática que incluyó series de casos y cohortes retrospectivas, 3 estudios también de cohortes y la publicación de opinión de expertos de la Conferencia de St. Gallen.
El criterio de St. Gallen[110] se ha tomado como una referencia razonable. En esa recomendación se define al grupo que no necesita quimioterapia (riesgo bajo) de la siguiente forma: mayores de 35 años, axila negativa, tumores menores o igual a 2 cms, grado histológico I y sin invasión vascular, que tienen receptores de estrógeno (RE) y/o progesterona (RP) positivos. Estas pacientes deben recibir hormonoterapia.

Se ha puesto énfasis en la importancia del grado histológico y la invasión vascular. Por ejemplo, las pacientes con alto grado histológico o con invasión vascular pueden presentar 25% de recaídas en un plazo de 10 años, si no reciben quimioterapia [111].

Todas las pacientes que no cumplan con condiciones de Bajo Riesgo, tienen indicación de terapia sistémica.

11) ¿Qué se entiende por dosis densa de quimioterapia y cuál es su uso?

Síntesis de la evidencia:
La dosis densa emplea el mismo esquema tradicional de 4 doxorrubicina + ciclofosfamida (AC) seguido de 4 ciclos con paclitaxel pero, a diferencia del esquema original cada 21 días, la administración se hace cada 2 semanas con apoyo de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). La diferencia a favor de la dosis densa con un seguimiento de 36 meses, se tradujo en la mejoría de la supervivencia libre de enfermedad (SLE), (objetivo primario) en un 26% HR de 0.76, p 0.010 y una SLE estimada a 4 años de 82% versus 75% [112]. No hubo diferencias en la SG. Una puesta al día presentada en el simposio de San Antonio el año 2005, con un seguimiento de 78 meses, mostró un mayor porcentaje de recaídas en la QT tradicional: HR 1.25 (IC25% 1.05 – 1.49) p 0.012. Hubo, esta vez, una diferencia significativa en el número de fallecidos 168 versus 202 con un valor de p de 0.041.
Un segundo estudio de dosis densa fue presentado en el Simposio de San Antonio 2006. Se trató de un estudio multicéntrico alemán con 1.255 pacientes con más de 4 ganglios axilares comprometidos. Se comparó una rama de dosis densa con epirubicina, paclitaxel y ciclofosfamida, administrados

cada dos semanas, con el apoyo de G-CSF, con el esquema de 4 AC seguido de 4 paclitaxel administrados cada 3 semanas. Luego de un seguimiento de 62 meses, la SLE favoreció la dosis densa: 70 versus 62% HR 0.72 (95% IC 0.59 - 0.87) p 0.00079 y también en la (SG): 82% versus 77% HR 0.76 (0.59 - 0.97) p 0.025.

12) ¿Cuáles son las indicaciones de los inhibidores de aromatasa?

Síntesis de la evidencia:
Se identificaron 5 estudios de ECR de protocolos de estudios fase III y 1 estudio de costo - efectividad.
La comparación de la administración de inhibidores de aromatasa (IA) con el uso Tam ha demostrado superioridad del IA sólo en la supervivencia libre de enfermedad. Esto se ha logrado cuando se emplea el IA desde el inicio[113,114], o como alternancia, luego de 2 a 3 años de uso de Tam[115,116,117] o luego de 5 años con Tam[118].
Se trata de estudios con un número muy alto de pacientes, por lo cual se alcanzan valores de significación elevados, pero las diferencias absolutas de supervivencia libre de enfermedad sólo fluctúan entre el 3 y 5%. No hay diferencias significativas en la supervivencia global.
En un metaanálisis presentado en el Simposio de San Antonio 2008[119] se agruparon los estudios en 2 cohortes: cohorte 1, uso de IA versus Tam desde el inicio, ambos por 5 años y cohorte 2, uso de IA luego de 2 a 3 años de Tam versus Tam por 5 años. La cohorte 1 con 9.856 pacientes muestra una diferencia absoluta de 2,3% (p 0.00004) y una mejoría en la supervivencia de 1%. La cohorte 2 con 9.015 pacientes alcanza una diferencia absoluta de supervivencia libre de recaídas de 3.5% ($p < 0.0001$) y una mejoría absoluta en la supervivencia de 1.6%, lo que alcanza a valores de significación estadística a favor del uso de IAs (p 0.02). En este metaanálisis y al igual que en la puesta al día del estudio BIG-01 98 se aprecia que el beneficio de usar el IA se obtiene en los primeros 2 años. En el BIG-01 98 se obtiene además un mejor resultado al usar letrozole desde el inicio versus Tam inicial seguido del IA.
Los estudios analizados muestran beneficio al agregar un IA en algún momento de la terapia adyuvante de las pacientes post menopáusicas. Los IA se deberán usar desde el inicio en pacientes con alto riesgo de recaída temprana y en aquellas en los cuales la actividad del Tamoxifeno está disminuida por la presencia de una variante de mala metabolización de la enzima CYP2D6 o por el uso de antidepresivos anti serotoninérgicos.

13) ¿Cuáles son las indicaciones del tamoxifeno?

Síntesis de la evidencia:
Se revisó el metaanálisis de varios miles de pacientes analizadas de acuerdo a características de la paciente y del tumor[120].
El Tamoxifeno está indicado en todas las pacientes, pre o post menopáusicas, con receptores de estrógeno y progesterona positivos. El efecto es independiente de la edad y de otras características tumorales a excepción del estado axilar, ya que el beneficio sería mayor en el cáncer de mama con axila positiva.

14) ¿Por cuánto tiempo debe extenderse la terapia endocrina?

Síntesis de la evidencia
Estudios antiguos con un número insuficiente de pacientes[121,122,] no mostraron beneficio en prolongar el tratamiento endocrino más allá de 5 años.
Estudio actuales y de mayor tamaño muestral, estudio ATLAS y aTTom sugieren beneficio de la prolongación de tratamiento hasta 10 años[123,124.] Sin embargo, en la reunión de los metaanálisis del

Trialist (datos no publicados), se agruparon a 20.000 pacientes, en los cuales se hizo la pregunta de 5 versus 10 años. El RR de recurrencia, a favor de los 11 años fue 0.882 p0.005. Esta disminución en las recaídas no se tradujo en una diferencia significativa de la mortalidad[125]. Ambos estudios tienen el inconveniente de incluir pacientes con receptores desconocidos

15) ¿Indicaciones para terapia biológica adyuvante (Trastuzumab)?

Considerar en el Comité Oncológico, el uso de Trastuzumab en adyuvancia en todas las personas con cáncer de mama temprano, que sobreexpresen el gen Her-2 (++/+++), confirmado por FISH/RT-PCR, con tumor mayor de 1 cm. independiente del compromiso axilar y de los receptores hormonales y con ecocardiograma o MUGA normal. La duración recomendada es de 1 año.

Síntesis de la evidencia:
Se analizan 11 publicaciones de 10 estudios, de las cuales 5 corresponden a protocolos de ECR, 3 a revisiones sistemáticas y meta-análisis de ECR y 2 estudios de costo-efectividad.
El uso de Trastuzumab en adyuvancia ha sido evaluado en diversos estudios que han tomado como objetivo principal la supervivencia libre de enfermedad.
El estudio HERA[126], en 3.400 pacientes en que se comparó 1 año de Trastuzumab versus observación (aún no se ha analizado la comparación de 1 año versus 2 años) con una mediana de seguimiento de 2 años, mostró un beneficio absoluto en SLE de 6,3%, HR 0.64 (IC 95% 0.54 – 0.76) p < 0.0001. La SG mostró una ventaja absoluta de 2,7%, HR 0.66 (IC95% 0.47 – 0.91) p 0.00115.
El estudio BCIRG006, también agrupó un número importante de pacientes: 3.222. Se compararon 3 ramas: una sin Trastuzumab, otra con Trastuzumab y antraciclinas y finalmente un grupo con Trastuzumab y sin antraciclinas. El grupo incluye 29% de pacientes con axila negativa de alto riesgo. En la última puesta al día presentada en San Antonio 2006 con una mediana de seguimiento de 36 meses, se mostró la superioridad de la rama con antraciclinas y Trastuzumab en la supervivencia libre de enfermedad: HR 0.61 p< 0.0001. También fue superior la rama sin antraciclinas: HR 0.67 p 0.00003. Las diferencias también fueron superiores en la sobrevida global: rama con antraciclinas: HR 0.59 p 0.004 y sin antraciclinas: 0.66 p 0.017.
Es un tema de discusión en qué pacientes se debe aplicar el tratamiento. Los primeros ensayos se aplicaron a pacientes con axila positiva, pero cabe destacar que casi un tercio de las pacientes reclutadas en el BCIRG 006 corresponden a pacientes con axila negativa con factores de riesgo. Se ha demostrado el mal pronóstico de las pacientes con axila negativa y Her2neu positivo[127]. A los 10 años la SLR es 65.9% en las paciente con Her-2 positivo versus 75.5% de las pacientes que no sobreexpresan el gen, p 0.01, la SLR a distancia es 71.2% versus 81.8%, p 0.004, la supervivencia específica para cáncer de mama es 75.7% y 83.3% respectivamente, p 0.01 y la diferencia en la SG se acerca a los valores de significación: 65% versus 74.4%, p 0.06.
No existe evidencia que respalde que la forma de administración, secuencial o concomitante de trastuzumab, aporte un mayor beneficio.
En el caso de tumores menores de 1 cm, no existe evidencia que respalde el uso de terapia biológica.

16) ¿Debe utilizarse la supresión ovárica?

Síntesis de la evidencia:
Se analizaron 13 publicaciones de las cuales 3 eran revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECR, 3 revisiones narrativas y 5 protocolos de ECR más un artículo de opinión editorial y otro de contenido de programa educativo.

Si bien el beneficio terapéutico de la amenorrea post QT no está claramente demostrado[128], hay alguna evidencia que la supresión ovárica puede dar una ventaja adicional a la mujer joven con tumor hormonosensible que continúa menstruando luego de QT o con Tam sin QT.
No hay evidencia actual que la supresión ovárica y los inhibidores de aromatasa sean superiores al tamoxifeno en la mujer pre menopáusica y esta conducta debe reservarse para estudios clínicos como SOFT y TEXT (Parton, 2008).
El conocimiento actual permite afirmar que:

- Las mujeres pre menopáusicas > 40 años, con cáncer de mama precoz que han sido tratadas con QT, requieren hormonoterapia con tamoxifeno sin otro tipo de supresión ovárica (habitualmente alcanzan la menopausia)
- Mujeres pre menopáusicas < 40 años, con cáncer de mama precoz que han sido tratadas con QT, y que continúan siendo pre menopáusicas, se podrían beneficiar con la supresión ovárica. Se deben ingresar al estudio SOFT que está diseñado para contestar esta pregunta. Por el momento, no hay indicación del uso de supresión ovárica luego de QT.
- La supresión ovárica es equivalente con cualquier modalidad, pero hay estudios que sugieren que no sería indispensable la supresión ovárica definitiva y, con la supresión ovárica temporal se minimizarían efectos a largo plazo de la menopausia prematura. Por este motivo, si es necesaria la supresión ovárica, se sugiere que se utilicen agonistas LHRH.
- El papel de los inhibidores de aromatasa asociado a agonistas LHRH en la mujer pre menopáusica está en estudio

17) ¿Está indicada la quimioterapia en personas de 70 años y más?

Síntesis de la evidencia:
Se analizaron 7 publicaciones de las cuales, dos eran EC, 3 de cohorte y 2 revisiones narrativas.
Está demostrado que la QT mejora la SG y SLR en las pacientes mayores al igual que en las de menos de 65 años. Esto también está demostrado para el uso de dosis adecuadas y de esquemas de probada eficacia.
En todos los estudios analizados un 20-30% de los tumores de las mujeres mayores de 65 años tiene fenotipo biológico agresivo: RE y RP negativos[129,130]
En relación a cuáles son los esquemas óptimos de QT en las mujeres mayores (menor toxicidad potencial), esto aun no está definido.
La terapia adyuvante debe ser una decisión individualizada considerando el beneficio absoluto estimado, la expectativa de vida, la tolerancia al tratamiento y la preferencia de la paciente.
Si bien las herramientas validadas para predecir beneficio clínico también son aplicables a las pacientes mayores de 70 años, las debilidades de estas pacientes deben ser evaluadas cuidadosamente con el uso de herramientas como el Comprehensive Geriatric Assessment de Burdette-Radoux[131,132].

Recomendaciones Claves para el tratamiento de cáncer de mama temprano

Recomendaciones Claves (Nivel de evidencia)	Grado de Recomendación
Realizar tratamiento conservador como primera elección e indicar mastectomía total, sólo cuando existan contraindicaciones para la cirugía conservadora (**1**).	**A**
Iniciar RT precozmente post cirugía, en especial en grupos de alto riesgo de recidiva local (**2**).	**B**
No efectuar quimioterapia sistémica adyuvante en mujeres mayores de 35 años, sin compromiso axilar $\leq$ 2 cms, con grado histológico I, sin invasión vascular y con RE y/o RP positivos (**2**).	**B**
Indicar Tamoxifeno a todas las pacientes, pre o post menopáusicas, con receptores de estrógeno y/o progesterona positivos (**1**).	**A**
Considerar esquema CMF en pacientes con función ventricular disminuida o con factores de riesgo para toxicidad cardiaca a largo plazo y/o contraindicación a antraciclinas (**2**).	**B**
Evaluar en el Comité Oncológico, el uso de dosis densa de quimioterapia en pacientes con muy mal pronóstico (**1**).	**A**
Utilizar IA desde el inicio en pacientes con alto riesgo de recaída temprana y en aquellas en los cuales la actividad del Tamoxifeno está disminuida, siempre y cuando no presenten factores de riesgo para su administración (**2**).	**B**
Considerar en el Comité Oncológico, el uso de Trastuzumab en adyuvancia en todas las personas con cáncer de mama temprano, que sobreexpresen el gen Her-2 (++/+++), confirmado por FISH/RT-PCR, con tumor mayor de 1 cm. independiente del compromiso axilar y de los receptores hormonales y con ecocardiograma o MUGA normal; por 1 año (**1**).	**A**

3.3.4 Recomendaciones para el manejo de cáncer de mama localmente avanzado

El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) y el cáncer inflamatorio constituyen un grupo heterogéneo de cáncer de mama, que alcanza a un 27% de todos los cánceres diagnosticados en Chile en el sistema público de salud.
Las pacientes con estos cánceres corresponden a T3N1, cualquier T4; cualquier T con N2 o N3.
La subdivisión del CMLA, según su presentación clínica en operable, inoperable e inflamatorio, facilita el manejo clínico.
El tratamiento dependerá de si la enfermedad se presenta como resecable o irresecable al momento del diagnóstico.
Dado el alto grado de heterogeneidad en la presentación clínica de este grupo de pacientes, la evidencia para respaldar el tratamiento de estos pacientes es limitada, debido a que los estudios disponibles tienden a incluir una amplia variedad de presentaciones clínicas con un número limitado de pacientes. Por estas razones, es imprescindible que la decisión del tratamiento de este grupo de pacientes sea tomada en comité oncológico multidisciplinario y de acuerdo a las características de cada caso.

Asimismo, los estudios varían en la secuencia de los tratamientos, especialmente en los loco - regionales, en la intensidad y duración de las terapias.
Además, la definición de enfermedad localmente avanzada ha cambiado en el tiempo, lo que dificulta la comparación entre los estudios.

1) ¿Cuáles son las indicaciones y esquemas de inducción recomendados en cáncer de mama localmente avanzado?

Sintesis de la evidencia
Se seleccionaron 29 estudios: 2 guías clínicas, 10 revisiones no sistemáticas de la literatura, 3 metaanálisis de ensayos aleatorizados, 2 ensayos aleatorizados individuales, 2 ensayos fase II, 6 estudios de cohorte, 3 series de casos y un estudio de pruebas diagnósticas.
Quimioterapia neoadyuvante: la QTNA es considerada la terapia estándar para el CMLA, pero no se ha identificado el régimen óptimo. Poli-QT es más eficaz que monodroga[133]. Hay diferentes regímenes, todos evaluados en ensayos Fase III, tanto en secuencia como combinados, que no han mostrado superioridad uno sobre otro[134,135].
Los regímenes basados en doxorubicina son los más ampliamente estudiados y sus resultados demuestran una disminución del 50% del tamaño tumoral en más del 75% de los casos[136]. La incorporación del uso secuencial de taxanos aumenta la tasa de respuesta y de CC en pacientes seleccionadas[137].
Pacientes con multicentricidad o focalidad tratados con neoadyuvancia basada en doxorubicina, no tienen un riesgo mayor de recidiva locoregional, comparados con lesiones solitarias[138].
Quimoterapia postoperatoria: Dos metaanálisis de ensayos aleatorizados han mostrado que dar QT pre o post cirugía no exhibe diferencias en SG, progresión y recurrencia, pero los resultados varían según se incluya o no a las pacientes que no reciben RT, así como los estudios en los que una proporción sustancial de la población recibió RT exclusiva y la cirugía fue excluida del tratamiento. Los hallazgos subrayan la importancia de la incorporación de la cirugía en el manejo loco-regional después de la administración de la QTNA, aunque haya llevado a la desaparición completa del tumor. Se sabe que la RT reduce el riesgo de recurrencia locoregional, incluso después de la mastectomía[139,140].
Hormonoterapia: la HTNA con inhibidores de aromatasa (IA) tiene una efectividad similar a la QTNA, esencialmente en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RE (+) y/o RPg (+), especialmente con niveles altos de expresión[141]; 3 a 4 meses de tratamiento son necesarios para una adecuada respuesta[142].
Los IA son más efectivos (mayor tasa de respuesta clínica y CC) que Tam en mujeres postmenopáusicas.
La evidencia está limitada a estudios en mujeres postmenopáusicas (especialmente > 70 años), pero hay estudios en curso con nuevos antiestrógenos que incluyen mujeres premenopaúsicas, asociados a inhibidores del eje LH-RH.
Anticuerpos monoclonales: El trastuzumab asociado QTNA aumenta las respuestas completas patológicas en pacientes Her2 (++/+++)[143,144].
Los regímenes con trastuzumab asociado a antraciclinas tienen alta toxicidad cardíaca comparado con el uso secuencial de estos agentes: 27% vs 3% [145].
Respecto a la hormonoterapia neoadyuvante (HTNA), ésta se puede ofrecer a pacientes con tumores altamente hormonosensibles (i.e. niveles altos de expresión de receptores hormonales).
En mujeres postmenopáusicas se recomienda el uso de IA.
En mujeres premenopáusicas se puede ofrecer HTNA frente a rechazo o contraindicación de QT, agregando supresión ovárica. La duración de la HTNA debe ser de 3-4 meses con control mensual para descartar progresión.

2) ¿Cómo se debe evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante?

Síntesis de la evidencia:
Se seleccionaron 2 revisiones de literatura, y diversos estudios de pruebas diagnósticas de calidad heterogénea, especialmente comparando las imágenes convencionales con las nuevas.
Para poder evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el CMLA, éste debe ser precedido por el estudio imagenológico. Si bien el examen clínico y las imágenes convencionales (mamografía y ultrasonido) son los métodos reconocidos por los criterios internacionales para cuantificar la respuesta tumoral[146,147]a la QTNA, existe una subestimación en los cánceres lobulillares y una sobrestimación en los cánceres pobremente diferenciado. La mayoría de los autores encuentran una mejor concordancia entre la histología y la RM en la evaluación del tamaño tumoral después de la QTNA con coeficientes de correlación que van desde 0,75 a 0,89, superiores a los de los métodos convencionales[148,149,150,151, 152,153]. Debiera realizarse otra RM durante la QT, para evaluar el efecto sobre el tumor, siendo el estudio de elección, ya que ha demostrado ser superior al examen clínico, mamografía y ultrasonido, e incluso puede llevar a un cambio en la conducta quirúrgica o cambio de esquema de QT. Los parámetros más relevantes que pueden predecir la respuesta patológica son los cambios morfológicos bajo el tratamiento, siendo la reducción en el volumen tumoral el más importante, que es también predictor de sobrevida libre de recurrencia.
Al término del tratamiento se debe realizar otra RM, para evaluar la presencia de enfermedad residual. La RM puede distinguir la respuesta de los tumores nodulares, que es concéntrica, indicando una mayor probabilidad de CC, de la respuesta de los tumores espiculados e irregulares en los que es de tipo dendrítica, con tendencia a fragmentarse más que a encogerse, que indica un alto riesgo de márgenes positivos post tumorectomía [154].
Una respuesta radiológica completa en la RM no significa una respuesta patológica completa y la resección del lecho tumoral sigue siendo esencial en el tratamiento de estas pacientes.

3) ¿Cuál es el manejo recomendado para el cáncer inflamatorio de la mama?

El cáncer de mama inflamatorio (CMI) es la forma más agresiva de presentación del cáncer mamario, y constituye, desde el punto de vista molecular, una entidad diferente, con determinantes biológicas claramente distintivas, que han motivado las actuales líneas de investigación terapéutica hacia la introducción de moduladores de p53, inhibidores de farnesiltransferasa y antiangiogénicos[155].

Síntesis de la evidencia
Se revisaron 19 estudios, 7 son revisiones narrativas de literatura, 9 estudios de cohorte (8 retrospectivas y 1 prospectiva), y 3 series de casos.
La mayoría de estas publicaciones se refieren a pacientes tratadas en el MD Anderson Cancer Center[156,157,158 ,159,160].
El tratamiento del CMI es multimodal[161,162,163] y se centra en torno a la utilización de QT como tratamiento inicial, seguido de manejo locorregional.

Luego del diagnóstico basado en criterios clínicos y confirmación histológica:

- Neoadyuvancia con antraciclinas y taxanos en secuencia
- Con respuesta clínica parcial y completa:
  - Mastectomía total + disección axilar
  - Radioterapia acelerada al lecho y regiones ganglionares
- En caso de no respuesta

- RT acelerada loco regional
- Cirugía si es factible

• Hormonoterapia si RH (+)
• Trastuzumab si Her 2 (++/+++) confirmado por FISH / RT-PCR y con ecocardiograma o MUGA normal.

4) ¿Cuáles son las indicaciones y esquemas en quimioterapia adyuvante en el uso posterior a quimioterapia neoadyuvante?

Síntesis de la evidencia:
Se seleccionaron 5 estudios: 2 estudios de revisión no sistemática de la literatura, y 3 ensayos aleatorizados.
El estudio NSABP B-27[164] comparó 3 esquemas de neoadyuvancia: a) AC x 4, b) AC x 4+ T x4 y c) AC x 4+cirugía+ T x 4, sin encontrar diferencias en SG ni SLE en pacientes con AC vs Taxanos. La adición de taxanos postoperatoria después AC preoperatorio no afectó de forma significativa la SG, la SLE, ni la incidencia de recidivas locales RL. Otro estudio,[165]comparó AC versus doxorrubicina + docetaxel, seguido de cirugía. Aquellas con nodos (+) continuaron con FAC x 6. Respuesta clínica completa + parcial fue 70 vs 61% en AD vs AC respectivamente (NS). Sin diferencias de SG, ni de recaída. Resultados no permiten evaluar efecto de la QT postoperatoria.
El ensayo ABCSG-07[166] comparó QTNA CMF x 3 vs QT postoperatoria CMF x 3; en ambos grupos los pacientes con nodos (-) recibieron otros 3 ciclos de CMF, mientras los con nodos (+) recibieron 3 ciclos de EC. No hubo diferencias en SG entre las ramas, pero el grupo de QT postoperatoria tuvo mejor SLE (HR 0.7, P = 0.024).
Las pacientes con RH positivos deben recibir manejo hormonal post operatorio el que puede ser concomitante a RT[167,168]. Para las pacientes que sobreexpresan Her2 (++/+++) se aconseja el uso de trastuzumab.

5) ¿Cuáles son las indicaciones de RT en CMLA con respuesta histológica completa y respuesta histológica parcial?

Síntesis de la evidencia
Se revisaron 45 artículos: 1 metaanálisis de ensayos aleatorizados (ECA), 1 revisión de metaanálisis y ECAs, 3 ECA individuales, 2 seguimientos a largo plazo de ECA, 1 análisis de subgrupos de ECA, 21 cohortes (preferentemente retrospectivas), 6 series de casos, 2 modelos de análisis de decisión y costoefectividad, y un comentario de expertos y revisión de guía clínica.
En términos globales los efectos de la en RT pacientes con cáncer de mama aporta los siguientes beneficios[169,170,171,172,173]:

- Disminución de recurrencia locoregional 2/3
- Aumento de SG en ± 9 % a 10 años.

En CMLA las indicaciones de RT con evidencia de efectividad es en casos con Tumores T4 y Linfonodos (+)[174,175,176].
Los estudios de cohorte muestran en general que en pacientes T3 N0 sin factores de riesgo la probabilidad de RL es baja y no justifica el uso de RT adyuvante de rutina.
Pese a la variedad de trabajos que incluyen todas las etapas de CMLA y diversos esquemas, el manejo de estas etapas es multimodal con QT, RT y cirugía en secuencias variables. Se considera que el beneficio de RT es independiente de la respuesta histológica.

Los estudios que analizan los factores de riesgo clínico, histológico, moleculares y además modelos predictivos, que podrían excluir a pacientes de tratamiento de radioterapia no son concluyentes[177,178,179,180,181,182,183,184].

6) ¿Cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora en el cáncer de mama localmente avanzado?

Síntesis de la evidencia:
Se revisaron 30 artículos que incluyen pacientes con CMLA; entre ellos hay revisiones narrativas de la literatura y pequeños estudios relacionados al uso de ganglio centinela. La mayoría son cohortes y series retrospectivas y los prospectivos incluyen pocos pacientes o están dirigidos a evaluar el efecto del tratamiento sistémico.
El CMLA debe enfrentarse con un enfoque multimodal[185]. Varios de estos artículos consideran que la conservación post QTNA es un procedimiento seguro[186,187,188,189,190,191,192,193].
No se ha validado la CC tras QTNA en CMLA, ya que hay muy pocos ensayos controlados aleatorios específicamente orientados a este subgrupo de pacientes; la mayor parte de las pruebas provienen de estudios retrospectivos y ensayos de fase II con grupos de pacientes no homogéneos.
A pesar de ello, el uso de la QTNA para citorreducción es una opción que puede facilitar la cirugía. Hubo una tasa más alta de recidivas (15,9%) en las pacientes tratadas con CC, cuando en el preoperatorio no se las consideró adecuadas para la conservación, en comparación con las pacientes que fueron consideradas inicialmente como posibles candidatas de conservar la mama.(9,9%) p <0,04).
Se sugiere que los márgenes quirúrgicos se determinen y marquen previo a QT, reflejando que la reducción tumoral no siempre será concéntrica[194,195,196].
No se recomienda el uso de biopsia de ganglio centinela en los casos de negativización de la axila post QTNA[197,198,199,200,201].

Recomendaciones para el tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado

Recomendaciones Claves (Nivel de evidencia)	Grado de Recomendación
La indicación de quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es considerada la terapia estándar para el tratamiento del CMLA (**1**).	**A**
Indicar RT a toda paciente con CMLA, independiente de la respuesta a QTNA (**2**).	**B**
Emplear la hormonoterapia neoadyuvante con IA en mujeres postmenopáusicas, especialmente en > de 70 años (**2**).	**B**
Efectuar examen clínico, mamografía, ultrasonido y resonancia antes de la QTNA. Controlar respuesta al tratamiento clínicamente y con imágenes idealmente incluyendo la resonancia (3).	**C**
El tratamiento del CMI es multimodal siendo siempre la QT el tratamiento inicial seguido de manejo loco regional (**2**).	**B**

3.3.5 Recomendaciones para el manejo de cáncer de mama metastásico

El cáncer de mama metastático es incurable, por lo tanto su tratamiento es paliativo, y apunta a los siguientes objetivos: mejorar la calidad de vida, paliar síntomas y en lo posible prolongar la sobrevida.

Aunque sólo un 5.5% de las pacientes se presentan inicialmente con enfermedad metastásica (Etapa IV), entre un 30 a 80% de los pacientes con enfermedad loco-regional inicial (Etapas I - III) recaerán a los 10 años del diagnóstico. La sobrevida global de pacientes con cáncer de mama es de un 90% a 5 años, sin embargo en el subgrupo con cáncer de mama metastásico, la sobrevida a 5 años es de sólo un 20%, con una mediana de 2 a 4 años.

1) ¿Cuándo se debe biopsiar una metástasis?

Síntesis de la evidencia
No se requiere habitualmente de la confirmación histológica de la enfermedad metastásica, a menos que no tenga previamente diagnóstico de cáncer de mama, o que no sea clínicamente claro que se trata de progresión metastásica de mama.

En general, se debe biopsiar una metástasis en el primer diagnóstico de enfermedad metastásica[202], tiempo libre de enfermedad mayor a 6 meses, lesiones solitarias para el diagnóstico diferencial y para caracterizar los marcadores biológicos asociados a la recidiva tumoral, muy importantes para escoger el mejor tratamiento.

2) ¿Cuáles son los criterios de respuesta?

Síntesis de la evidencia
Se revisaron las guías clínicas europeas y americanas, y la última actualización de los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) de evaluación de respuesta en tumores sólidos[203]. No existen estudios randomizados que demuestren cuáles son los criterios de respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico.
Para evaluar el beneficio del tratamiento en un paciente con cáncer de mama metastásico debe considerarse el control de síntomas asociados a la enfermedad y la mejoría clínica, la no aparición de síntomas esperables con la evolución natural de la enfermedad, la reducción tumoral o estabilidad evaluada clínicamente o con imágenes. En algunos casos es de utilidad seguir el marcador tumoral plasmático Ca 15-3, sobre todo cuando no es fácil evaluar respuesta, pero no debe ser el único parámetro a considerar. No se recomienda evaluar de rutina con Tomografía por emisión de positrones (PET/CT)
Las guías clínicas europeas y americanas recomiendan utilizar los criterios RECIST para evaluar la respuesta antitumoral. Debe realizarse scanner basal y en el seguimiento, y para demostrar progresión se requiere un aumento en las lesiones marcadoras de >20% en la suma de los diámetros mayores, agregándose en la última revisión del 2009 un aumento absoluto >5mm. Incorpora también este año, considerar enfermedad medible para la evaluación de respuesta, los ganglios que tengan más de 15 mm en el eje corto. Si se reducen a menos de 10 mm. se consideran normales. El nuevo RECIST recomienda evaluar en lugar de hasta 10 lesiones marcadoras de respuesta, evaluar sólo hasta 5 lesiones, y en lugar de hasta 5 por órgano, 2 por órgano.

3) ¿Cuáles son los criterios para seleccionar la terapia sistémica?

Síntesis de la evidencia

Para determinar el mejor tratamiento sistémico para cada paciente, se revisaron 3 metaanálisis, las guías clínicas de consensos americanos y europeos, 48 estudios randomizados Fase III, 5 estudios Fase II, y 2 revisiones de la literatura.

Las opciones de tratamiento sistémico en cáncer de mama metastásico son la terapia endocrina, QT y agentes biológicos[204,205]. Para escoger la mejor alternativa para cada paciente, debe considerarse características del tumor como la expresión de RE y RP, de la oncoproteína Her-2, del volumen tumoral y velocidad de progresión. También hay que considerar características del paciente como su edad, condición general, expectativas personales, soporte familiar, acceso a terapias, otras patologías concomitantes, y el tipo de progresión metastásica. Por ejemplo, pacientes con progresión exclusiva ósea tienen una mejor sobrevida comparado con pacientes con progresión visceral.

Las pacientes evaluadas por Comité oncológico con PS hasta 2, con Her-2 (++/+++), confirmado por FISH, se benefician con el uso de Trastuzumab. En caso de progresión de la enfermedad y que se mantenga un PS hasta 2 debiera considerarse en comité oncológico el uso de lapatimib mas capecitabina.

Pacientes con receptores hormonales negativos deben recibir quimioterapia. El tratamiento debe iniciarse de acuerdo a los deseos del paciente, velocidad de progresión del tumor y toxicidad esperada. Se recomienda iniciar precozmente el tratamiento considerando la demostración de prolongación de sobrevida con el tratamiento, y la diversidad de alternativas disponibles.

4) ¿Se realiza bloqueo hormonal en pacientes pre menopáusicas?

Síntesis de la evidencia

Se revisaron tres estudios randomizados publicados y dos metaanálisis que comparan el uso de Tam versus Tam asociado a análogos LHRH en mujeres premenopáusicas. Además, se revisó el consenso Europeo del año 2007, 2008 y 2009.

El análisis retrospectivo de 4.900 pacientes menores de 50 años en 15 estudios, donde compararon tratamiento endocrino de ablación ovárica con o sin QT. En este estudio se demuestra el beneficio en las pacientes que recibieron ablación ovárica versus no ablación en términos de recurrencia 59% versus 45%, y en muertes por cáncer 59% versus 49%[206] . Metaanálisis que incluye cuatro estudios randomizados con 506 pacientes por rama con seguimiento de más de 6 años, donde se compara el tratamiento con agonistas LHRH con y sin Tam. Se demuestra el beneficio de la combinación en la respuesta objetiva (p=0.0003, HR 0.7), sobrevida libre de progresión (p=0.02) y SG (p=0.02) en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama[207]. Estudio randomizado con 318 mujeres comparando Goserelin versus Goserelin +Tamoxifeno, demostrando muestra una respuesta en beneficio de la combinación de 31% versus 38%; tiempo a la progresión 23 versus 28 semanas; SG de 127 semanas versus 140 semanas. En pacientes que sólo tenían metástasis óseas el beneficio también fue significativo en SG[208].

El Consenso Europeo del año 2009 y otros estudios Fase III también recomiendan en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico el tratamiento combinado con Tam y ablación ovárica.

Por lo tanto, en mujeres premenopáusicas que no han usado tamoxifeno por un año, se recomienda terapia combinada con tamoxifeno + ablación ovárica (ooforectomia o análogo LHRH). La combinación ha probado ser mejor que cada uno por separado en la tasa de respuesta, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Tamoxifeno sólo pudiera considerarse también en algunos pacientes.

En las pacientes que han recibido Tamoxifeno en adyuvancia menos de 12 meses antes, se recomienda el uso de inhibidores de aromatasa de tercera generación junto con ablación/supresión ovárica.
Se recomienda evaluar el estado de premenopausia en pacientes que han quedado en amenorrea post quimioterapia y en las que están en perimenopausia, ya que una paciente pudiera no tener menstruaciones pero conservar cierta función ovárica. Los inhibidores de aromatasa sólo son de beneficio en pacientes menopáusicos, o sea, que tienen niveles de estradiol plasmático <10 pmol/L y FSH elevada.

5) ¿Cuál es el rol de la ooforectomía en el cáncer de mama metastático?

Síntesis de la evidencia:
Hay escasa literatura publicada que evalúe el rol de la ooforectomía en el tratamiento de pacientes metastásicas. Se revisó un estudio randomizado prospectivo, dos revisiones de la literatura y los consensos americanos y europeos.
La ooforectomía consiste en eliminar la función ovárica productora de estrógenos en la premenopausia. Un estudio factorial 2 x 2 multicéntrico randomizado que incluyó 85 mujeres perimenopáusicas donde se comparó la ablación ovárica (quirúrgica o RT)[209;] Goserelin; Ablación ovárica + Tamoxifeno o Goserelin + Tamoxifeno. Este estudio no mostró diferencias significativas en respuesta ni en SG, y se concluyó que Goserelin era equivalente a la ablación ovárica. La ooforectomía laparoscópica y el uso de los agonistas LHRH son preferible por sobre la RT, por producir un efecto rápido y seguro, y de una efectividad similar. El uso de los agonistas LHRH se recomendaría especialmente si se busca un efecto transitorio/reversible[210,211,212].

6) ¿Cuál es el tratamiento de 1° línea en bloque hormonal con paciente postmenopáusica?

Síntesis de la evidencia:
Las mujeres con cáncer de mama metastásico que tienen expresión de RE y/o RP deben iniciar tratamiento sistémico con terapia de bloqueo hormonal considerando el beneficio en general comparable, los menores costos y la menor toxicidad comparado con quimioterapia. Ha habido un gran desarrollo en las últimas décadas en nuevas drogas para pacientes con cáncer de mama metastásico, y se está iniciando una era de terapias contra blancos moleculares que se espera aumenten la efectividad y disminuyan la toxicidad comparado con drogas antineoplásicas como la QT.

Los IA de tercera generación tienen mejor respuesta que el Tam, demostrado en varios estudios Fase III [213,214,215,216,217], un meta-análisis[218] y un consenso de expertos internacional[219]. Estos IA tienen también menos efectos secundarios en términos de tromboembolismo y sangrado vaginal, retrasan el tiempo a la progresión en poco más de tres meses, pero en SG no hay diferencia estadísticamente significativa sobre el Tam[220]. Se debe considerar las patologías agregadas, sobre todo el riesgo de eventos trombóticos, potencialmente favorecidos por el Tam.

Si bien recomienda como primera línea el uso de inhibidores de aromatasa, aunque su uso no ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa en SG sobre el Tam. Por lo que el tamoxifeno sigue siendo una buena alternativa como tratamiento inicial, sin embargo, la indicación debe se debe hacer caso a caso, considerando los costos y los beneficios.

7) ¿Cuándo se utilizan líneas posteriores?

Síntesis de la evidencia
La revisión de 6 estudios fase III, indica que no hay evidencia para una recomendación definitiva en el orden de las líneas de hormonoterapia posteriores.
Rose publicó un estudio Fase III internacional, multicéntrico, abierto, que comparó letrozole y anastrozole como terapia endocrina de segunda línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado previamente tratadas con un antiestrógeno (tamoxifeno u otro), demostrando que no había diferencia en tiempo hasta la progresión, el que fue de 5.7 meses en ambos grupos. También fue similar la sobrevida global[221]
Las progestinas, acetato de megestrol y medroxiprogesterona, son alternativas aún vigentes, luego de progresión con las líneas anteriores.

8) ¿El tratamiento con bloqueo hormonal es secuencial o concomitante con la quimioterapia?

Síntesis de la evidencia
No se encontraron publicaciones que demuestren el beneficio de utilizar HT y QT concomitante o secuencial. Evidencia preclínica sugiere que Tam reclutaría las células tumorales en estado de ciclo celular G0-G1, disminuyendo su vulnerabilidad a drogas ciclo celular dependientes, frecuentemente utilizadas en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.
No se recomienda el uso de HT y QT citotóxica concomitante.

9) ¿Cuál es el tratamiento de elección en la quimioterapia, monodroga o combinación?

Síntesis de la evidencia
Se analizaron 2 artículos de revisión, 1 meta-análisis, 8 estudios fase III y 3 estudios fase II para contestar esta pregunta.
La elección del tratamiento de primera línea dependerá de las características del paciente como edad, condición general, comorbilidades, recursos; del tumor, como expresión de RH, oncogen (Her-2), velocidad de crecimiento, volumen tumoral y necesidad de lograr una respuesta rápida, y de si el paciente recibió previamente antraciclinas o no.
En el paciente que no ha recibido antraciclinas previamente, se recomienda iniciar el tratamiento con doxorrubicina (60 mg/m2 cada 3 semanas), epirrubicina (100 mg/m2 cada 3 semanas) o formulaciones de doxorrubicina liposomal.
Si recibió previamente antraciclinas con una latencia > a 12 meses, se podría volver a usarlas, teniendo la precaución de no superar una dosis total acumulativa de doxorrubicina de 450-550 mg/m2 y de epirrubicina 800-1000 mg/m^2 por el importante aumento en toxicidad cardiaca.
Después de las antraciclinas, las drogas de elección son los taxanos. Estos incluyen el uso de paclitaxel 80 mg/m2 semanal[222] o 175 mg/m2 cada 21 días[223] o de docetaxel 100 mg/m cada 2l días[224].

Una revisión sistemática (Cochrane Database) de 17 randomizados con 2647 pacientes con cáncer de mama metastásico, que recibieron de primera línea QT, comparó el beneficio del tratamiento con monodroga versus la combinación de al menos dos drogas. No hubo diferencia en sobrevida entre los dos grupos HR 0.96. No hubo diferencia en el tiempo a la progresión HR 0.93. La adición de otra droga al régimen de quimioterapia se asoció con un aumento en la tasa de respuesta (p 0.04) y con un aumento en la toxicidad de alopecia, náuseas, vómitos, leucopenia. Concluyó entonces que la terapia combinada versus monoterapia tiene ventajas en la tasa de

respuesta tumoral, no tiene beneficios en prolongación de sobrevida y se asocia a aumento en la toxicidad.

No existen estudios aleatorizados que demuestren cuál es la mejor alternativa de tratamiento de QT después del uso de antraciclinas y taxanos. Para proponer las mejores alternativas de tratamiento en este escenario se analizaron 2 artículos de revisión, 3 consensos de especialistas europeos y americanos, 2 estudios fase III y 3 estudios Fase II. Para decidir el tratamiento a recomendar, en este escenario incurable después de tratamiento con una o dos líneas de QT, además de considerar la respuesta global y beneficios en sobrevida, es muy importante analizar el deterioro en calidad de vida asociado a la toxicidad esperada con líneas posteriores de tratamiento.
Thomas publica un estudio multicéntrico, internacional, randomizado, con 752 mujeres de 160 centros y 22 países, con CMLA o metastásico tratadas previamente con Ixabepilona endovenosa d1 q21d + Capecitabina(C) 2000mg/m2 vía oral por 14 días versus Capecitabina sola[225,226]. La combinación demostró un aumento en sobrevida libre de progresión de 5.8 versus 4.2 meses, una reducción de 25% en el riesgo estimado de progresión (HR 0.75;95% IC, 0.64-0.88;p=0.003), y una mayor respuesta en el 35 versus 14% (p<0.0001). También se observó una mayor toxicidad 3/4 con la combinación de drogas, con mayor neuropatía sensitiva (21 vs 0%), fatiga (9 vs 3%), neutropenia (68 vs 11%). Sólo el 5% presentó neutropenia febril y sólo el 20% usó GCSF profiláctico.

10) ¿Por cuánto tiempo debe continuarse el tratamiento?

Síntesis de la evidencia
Una revisión sistemática de 4 ensayos randomizados demuestra que el tratamiento con una mayor número de ciclos de quimioterapia se asocia a una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida que la misma quimioterapia dado un menor número de ciclos. No hay información sobre la duración óptima del tratamiento con taxanos, capecitabina, vinorelbina y otros agentes más recientes.
Sin embargo, pacientes con enfermedad estable o respuesta óptima al tratamiento pueden tomar descansos sin preocupación por deterioro de los resultados a largo plazo[227].

Es razonable continuar la quimioterapia para estadios avanzados del cáncer de mama, en la ausencia de progresión de la enfermedad o efectos secundarios significativos. Sin embargo, la toma de decisión sobre si continuar la quimioterapia debe evaluarse en Comité y la decisión final le corresponde al paciente y/o familia.

11) Dentro de las terapias biológicas, ¿Cuál es la indicación de Trastuzumab?

Síntesis de la evidencia
Un estudio observacional, evaluó retrospectivamente un total de 59 pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 (+) tratados en el Regina Elena National Cancer Institute, Roma, Italia, con terapias basadas en trastuzumab.
El objetivo principal del estudio es el evaluar el uso de Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 (+), luego de la progresión de la enfermedad. Con la terapia con trastuzumab en primera línea, 35 pacientes respondieron al tratamiento, con una respuesta global de 59% y 49 pacientes (83%) experimentaron beneficio completo. No se observó respuesta en los pacientes que recibieron un 3° y 4° régimen de trastuzumab. El tiempo hasta la progresión fue de 9,5 meses para el trastuzumab de primera línea, 6,7 para el 2° régimen y para el 3° y 4° régimen,

4 y 4,5 meses respectivamente. La sobrevida global desde la primera administración de trastuzumab fue de 37 meses[228].
Las pacientes con aumento en la expresión de Her2 (++/+++) y confirmado por FISH, pueden tener beneficio al recibir tratamiento de hormonoterapia o quimioterapia asociado a Trastuzumab. Los pacientes que tienen inmunohistoquimica para Her2 (1+) no se benefician de Trastuzumab, si tienen inmunohisqoquimica 2+ requieren la confirmación de amplificación por FISH.

12) ¿Cuál es la indicación de la radioterapia en el tratamiento de metástasis óseas?

Síntesis de la evidencia:
Se revisaron dos revisiones sistemáticas y un metaanálisis, también las guías de recomendación de expertos.
La mayor parte de las metástasis óseas afecta el esqueleto axial (cráneo, columna, sacro, pelvis). Se sugiere evaluar a pacientes con metástasis múltiples, grandes, inestables, cervicales, en conjunto con cirujano ortopédico, pues en casos calificados se requiere intervención con fin preventivo o por fractura ya definida. Se ha demostrado similar resultado en radioterapia hipofraccionada (una dosis de 8 Gy) que en fraccionamiento convencional (20 Gy en 5 a 10 fracciones), pero el hipofraccionamiento se asocia a mayor necesidad de re-irradiar229 .
Se debe discutir caso a caso el mejor régimen de fraccionamiento, considerando las expectativas de vida de cada paciente.
Revisión sistemática y metanálisis de estudios que estudian el alivio del dolor después de RT a metástasis óseas. El resultado sobre el dolor es eficaz, aliviando en forma completa en un 25% (medidos a un mes), y se obtienen al menos un 50% de alivio en un 41%. Un metaanálisis analiza 20 ensayos con 43 tipos de fraccionamiento diferente y 8 estudios de radioisótopos. La RT produce alivio completo en un mes en el 25% de pacientes (395/1580; NNT 4.2 con IC 3.7-4.7) y a lo menos 50% de alivio en 41% (788/1933). No hubo diferencia entre pacientes que recibieron tratamiento en dosis única o fraccionada. En dolor por enfermedad metastásica ósea generalizada, los radioisótopos lograron similares resultados en analgesia. En conclusión, la RT es efectiva en reducir el dolor por metástasis óseas. No hubo diferencia entre diferentes esquemas de fraccionamiento.
Se publicó una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis comparando RT paliativa de metástasis óseas con una fracción única versus multifraccionada. Estudiaron 11 trabajos con 3435 pacientes con metástasis óseas sintomáticas por dolor, la mayoría correspondía a cáncer de próstata, mama y pulmón. La respuesta global al dolor para la fracción única versus multifraccionada fue 60% (1059/1779) versus 59% (1038/1769) respectivamente. No hubo diferencia en las tasas de respuesta completa (34 versus 32% respectivamente). Los que recibieron dosis única tuvieron mayor riesgo (21 versus 7%). En resumen, la dosis única de tratamiento con RT, fue igualmente efectiva que la multidosis en aliviar el dolor asociado a la metástasis[230].

13) ¿Cuál es la indicación de radioterapia en el tratamiento de metástasis cerebrales?

Síntesis de la evidencia:
Se revisaron un metaanálisis, un estudio randomizados prospectivos y las guías del Consenso Europeo 2009[231].
Las pacientes con cáncer de mama metastásico que progresan con lesiones cerebrales se benefician de RT holocránea, como lo demostró el protocolo RTGO 9601, entregando RT holocerebral de 30 Gy en 10 fracciones. Sin embargo no hay estudios randomizados que demuestren aumento en sobrevida, pero sí en múltiples estudios retrospectivos, por lo que el

sesgo de selección no es descartable. Los efectos neurocognitivos son atribuibles más al efecto del tumor que a la radiación[232].
Analizamos una revisión sistemática de radiocirugía en metástasis únicas cerebrales entre el 2002 y 2007. De 1496 publicaciones, se incluyo 16 estudios. La sobrevida media de los pacientes fue menos de 12 meses. La radiocirugía seguida por radiación holocranea se asoció con una mejoría en el control local y función neurológica comparada con radiocirugía sola. Sólo en pacientes con metástasis única se tradujo en un aumento de sobrevida.

En resumen, la radiocirugía con RT holocránea es mejor que cualquiera de ellas sola[233].
Las pacientes con metástasis cerebrales y con expectativa de vida superior a tres meses se benefician de radioterapia holocránea.
En el subgrupo de pacientes sin enfermedad extra craneana activa y con 1 lesión cerebral menor a 3 cm con KPS >70 (RPA I), el uso de cirugía o radioablación sumado a terapia holocerebral aumenta la media de sobrevida global en 2 meses, según estudio randomizado RTOG 95-08.

14) ¿Qué alternativas hay para la prevención de la metástasis ósea?

Síntesis de la evidencia:
Los bifosfonatos son útiles en la enfermedad metastásica ósea, su efecto está tanto en la reducción de eventos esqueléticos (fracturas, necesidad de radioterapia, necesidad de cirugía, hipercalcemia y/o compresión medular) como en la reducción del dolor. El efecto de bifosfonatos se observa con una latencia de meses (3 a 6 meses), de modo que no tiene indicación su adición a pacientes con pocos meses de expectativa de vida. Los ensayos iniciales los midieron por un período de 24 meses, pero es recomendable utilizarlo hasta que haya una declinación significativa en el status de la paciente. Existe un ensayo en curso, que busca evaluar la efectividad de un régimen de aplicación trimestral pasado un primer período de aplicación mensual.
Los bifosfonatos aceptados para uso en cáncer de mama son el pamidronato y el zoledronato por vía intravenosa. El clodronato oral ha sido utilizado en Europa y cuenta con evidencia favorable para su uso. Pamidronato y zoledronato parecen ser similares en eficacia en cáncer mamario, el zoledronato sería mejor en el análisis de múltiples eventos.
Una de las limitaciones de los bifosfonatos es la toxicidad renal. No se recomienda con clearance menor de 30 ml/min. Las dosis de pamidronato y zoledronato son de 90 mgrs y 4 mgrs respectivamente, pero requieren ajuste por función renal. Otro riesgo es la producción de osteonecrosis de mandíbula.

Las pacientes postmenopáusicas en tratamiento con inhibidores de aromatasa y las pacientes premenopáusicas sometidas a supresión ovárica o con menopausia inducida por quimioterapia deben realizarse una densitometría ósea basal y posteriormente anual.
Las mujeres pre menopáusicas deben recibir bifosfonatos las pacientes con T-score <-2 y las que presenten una disminución de la densidad mineral ósea > a un 4% anual. Las pacientes que están en tratamiento con supresión ovárica e inhibidores de aromatasa deben iniciar el uso de bifosfonatos con T-score <-1 debido a la rápida caída de la densidad mineral ósea de estas pacientes.
Las mujeres postmenopáusicas mayores de 75 años con al menos un factor de riesgo para osteoporosis deben iniciar bifosfonatos independientemente del la densidad mineral ósea basal y del tratamiento recibido.
En mujeres menores de 75 años deben recibir bifosfonatos las pacientes con T-score <-2 y las que presenten una disminución de la densidad mineral ósea > a un 4% anual.

No requieren monitoreo especial ni tratamiento las mujeres pre menopáusicas que continúen con menstruaciones, las mujeres > de 45 años que están en tratamiento con Tamoxifeno y las que no estén recibiendo inhibidores de aromatasa.

Recomendaciones claves para el tratamiento de cáncer de mama metastásico

Recomendaciones Claves (Nivel de evidencia)	Grado de Recomendación
Biopsiar una metástasis en los casos que el diagnóstico inicial corresponda a un cáncer de mama metastático; cuando el período libre de enfermedad sea mayor a 6 meses; en lesiones solitarias, para diagnóstico diferencial; para determinar los marcadores biológicos asociados a la recidiva (**3**).	**C**
Considerar en la evaluación de la respuesta al tratamiento del cáncer de mama metastásico los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) de evaluación de respuesta en tumores sólidos (**3**).	**C**
Considerar en comité oncológico, el uso de trastuzumab en pacientes con performance status hasta 2, con Her-2 (++/+++), confirmado por FISH (**1**).	**A**
Usar preferentemente esquemas con monodrogas y sólo considerar el uso de esquemas combinados en los casos que se requiere respuesta tumoral rápida, teniendo en cuenta la mayor toxicidad esperada (**1**).	**A**
Indicar tratamiento combinado de tam y ablación ovárica en pacientes pre menopáusicas con cáncer de mama metastásico (**1**).	**A**
En pacientes post menopáusicas usar como primera línea inhibidores de aromatasa, pero se debe considerar caso a caso los costos y los beneficios. Sobre todo si el beneficio clínico es menor, el Tamoxifeno sigue siendo una buena alternativa como tratamiento inicial (**2**).	**B**
Indicar RT para reducir el dolor en metástasis óseas, independiente del esquema de fraccionamiento (**1**).	**A**
Las pacientes con metástasis cerebrales y con expectativa de vida superior a tres meses se benefician de radioterapia holocránea (**1**).	**A**
Iniciar tratamiento con bifosfonatos en toda paciente con evidencia de metástasis óseas en examen radiológico, tanto si son sintomáticas como asintomáticas (**1**).	**A**

3.4 Recomendaciones para el seguimiento

El tiempo total de sobrevida luego del tratamiento de un cáncer de mama se divide en el lapso sin enfermedad detectable y el período complementario con enfermedad detectable hasta la muerte. El seguimiento en pacientes asintomáticos es útil al reconocer las recurrencias locales potencialmente curables, pero no produce por sí mismo aumento de SG ni mejor calidad de vida. En este esfuerzo en pacientes asintomáticas, el 60% de recurrencias son detectadas por las mismas pacientes entre controles y un 40% por examen físico y exámenes de rutina[234,235].
Ensayos aleatorizados no han demostrado diferencia en sobrevida entre las pacientes seguidas con examen físico y mamografía comparadas con aquéllas incluidas en sistemas de seguimientos más intensivos que asocian test de laboratorio y estudios de imágenes[236,237,238].
La tasa esperada de recurrencia oscila entre 1% y 1,5% por año, siendo el segundo año del seguimiento el de mayor diagnóstico de recurrencias sistémicas. Las pacientes con recurrencia mamaria clínica tienen peor pronóstico que las pacientes con recurrencias detectadas por mamografía[239.]
De este modo, el uso indiscriminado de exámenes de rutina en pacientes asintomáticas sólo produce ansiedad, deterioro de la calidad de vida y aumento en los costos del sistema de salud.

1) ¿Cuál es la utilidad de la mamografía?

Síntesis de la evidencia:
La mamografía es útil para el diagnóstico de lesiones más tempranas (< de 1cm o CDIS) de cáncer metacrónico[240]. Sin embargo, el método de detección de recurrencia ipsilateral no afecta la SG. El diagnóstico de cáncer contralateral ocurre en etapas más tempranas que el primario original en las pacientes seguidas con mamografía[241]. Cada mamografía adicional durante el seguimiento se asocia con una disminución de 0.69 veces en la probabilidad de morir por cáncer. La protección es más fuerte en pacientes inicialmente tratadas en etapa I, sometidas a mastectomía y las de mayor edad[242]. Las recurrencias sólo mamográficas son de menor tamaño[243]. El uso de mamografía de seguimiento decae con el tiempo, especialmente en pacientes con comorbilidades o tratadas con mastectomía[244]. El riesgo contralateral es bajo y cuando ocurre no se afecta la SG[245].

2) ¿Por cuánto tiempo debe extenderse el seguimiento con mamografía?

Síntesis de la evidencia:
El seguimiento se debería extender por largo tiempo, probablemente de por vida[246].
Adquiere especial relevancia en la detección de recurrencias locales o primarios contralaterales luego de pasados los 5 primeros años, después del tratamiento sin la aparición de enfermedad metastásica[247,248,249]. El riesgo de recurrencia local o un primario contralateral es estable en el tiempo[250]. El 50% de las pacientes que desarrollarán metástasis ocurren en los primeros 5 años cuando RE- y en los primeros 10 años cuando los RE+[251].

3) ¿Cuáles son las complicaciones alejadas del tratamiento?

Síntesis de la evidencia:
El seguimiento debe considerar la detección de complicaciones alejadas del tratamiento como: bochornos y síntomas relacionados a la deprivación de estrógenos[252]; osteoporosis y su asociación con inhibidores de aromatasa[253,254,255,256]; linfedema de brazo en pacientes sometidas a una DA, especialmente si se ha asociado RT a la axila y a la fosa supraclavicular

(prevalencia entre 10% y 40%); alza de peso en relación a la QT y el tratamiento adyuvante que induce menopausia; alteraciones cognitivas y neoplasias hematológicas secundarias[257].

4) ¿Cuál es el seguimiento ginecológico adecuado?

Síntesis de la evidencia:
En pacientes asintomáticas que se encuentran tomando Tam, el uso de ecografía transvaginal de rutina se asocia a un alto índice de falsos positivos, produce procedimientos innecesarios y no se recomienda su uso en ausencia de metrorragia[258]. En ausencia de síntomas específicos basta el examen ginecológico anual[259] .

5) ¿Se puede recomendar la Terapia de Restitución Hormonal?

Síntesis de la evidencia:
En una revisión sistemática de estudios observacionales para cuantificar el riesgo de recurrencia de cáncer de mama relacionado con la TRH, se estimó que el uso de TRH no parece aumentar el riesgo de recurrencia de un cáncer de mama tratado[260]. En un estudio de casos y controles, se observó una menor recurrencia y mortalidad por cáncer de mama en las pacientes usuarias de TRH[261].
Por otro lado, el estudio WHI confirmó el aumento de riesgo de desarrollar cáncer de mama en TRH con asociación de estrógenos + progestinas. En estudios aleatorios que evalúan el riesgo de recurrencia de cáncer en pacientes postmenopáusicas al momento del tratamiento de su cáncer mamario, tratadas con Tam o IA, tanto el uso de estrógenos+progestinas se asoció a mayor riesgo de recurrencia[262], como también el uso de tibolona se asoció a mayor riesgo de recurrencia de cáncer mamario[263].

6) ¿En qué consiste el seguimiento luego de una MT total?

Síntesis de la evidencia:
Cuando se ha realizado una mastectomía total con o sin reconstrucción, la probabilidad de una recurrencia local está asociada al uso de radioterapia post operatoria. La ausencia de este tratamiento, se relaciona con una mayor probabilidad de recurrencia local en las pacientes con tumores de mayor tamaño, un recuento mayor de linfonodos con metástasis, los tumores con RE- y un recuento bajo de linfonodos en la pieza de disección axilar[264].

7) ¿Qué estudios no deben realizarse en pacientes asintomáticos?

Síntesis de la evidencia:
Cuando las pacientes con cáncer de mama participan de protocolos de investigación son sometidas a numerosas evaluaciones periódicamente. Estas evaluaciones son parte del sistema de registro de eventos adversos y del registro de eventos de enfermedad y son parte integral inevitable en los estudios actuales. La extensión de esta práctica dentro de los protocolos de investigación a la práctica clínica habitual no debería ocurrir, debido a que esta última no requiere de la pesquisa de eventos adversos en paciente asintomático. En ellos basta con un examen físico adecuado, la educación respecto de síntomas relevantes y una mamografía de buena calidad[265,266].

Se recomienda no realizar los siguientes estudios como rutina en pacientes asintomáticos:

- Hemograma

- Pruebas hepáticas
- Radiografía de tórax
- Cintigrama óseo
- Ecografía abdominal
- Tomografía computada
- PET-CT
- Resonancia magnética de mamas (en ausencia de mutación de BRCA)
- Marcadores tumorales (CA 15-3, CA 27,29, CEA, etc.)
- Ecografía transvaginal en ausencia de metrorragia
- Biopsia endometrial en ausencia de metrorragia

Recomendaciones claves para el seguimiento de cáncer de mama

Recomendaciones Claves (Nivel de evidencia)	Grado de Recomendación
Realizar el seguimiento de pacientes tratadas asintomáticas sólo con examen físico, mamografía de buena calidad y educar a la paciente respecto de síntomas relevantes (**1**).	**A**
Realizar la primera mamografía un año después de la mamografía que condujo al diagnóstico, pero no antes de 6 meses de terminada la radioterapia local. Luego, mamografía anual (**2**).	**B**
Evaluar riesgo de osteoporosis con densitometría ósea e indicar calcio y ejercicio físico rutinario. Eventualmente agregar bifosfonatos, especialmente cuando se usan inhibidores de aromatasa (**2**).	**B**
Realizar un examen ginecológico anual en pacientes asintomáticas que toman tamoxifeno y en casos con metrorragia solicitar ecografía transvaginal para evaluación del endometrio en pacientes post menopáusicas y educar acerca de los síntomas de trombosis venosa profunda y embolía pulmonar (**2**).	**B**
No indicar terapias de reemplazo hormonal en pacientes tratadas por cáncer de mama. Su uso excepcional debe considerar la total participación de la paciente adecuadamente informada (**1**).	**A**
Efectuar estudios de imágenes como cintigrafía ósea, ecotomografía abdominal, radiografías de tórax, TAC de tórax, abdomen, columna y cerebro en pacientes sintomáticos (**2**).	**B**

3.4 Recomendaciones para la Reconstrucción mamaria

1) ¿Qué pacientes tienen indicación de reconstrucción mamaria?

Actualmente la indicación de Reconstrucción Mamaria (RM) corresponde a toda mujer que deba ser sometida a MT por cáncer de mama y que no tenga contraindicaciones médicas u oncológicas para ello.
Es muy importante que la paciente manifieste deseo explícito de someterse a una reconstrucción mamaria, para lo cual debe estar suficientemente informada de los tipos de reconstrucción[267,268,269,270,271].

2) ¿Cuándo debe realizarse la reconstrucción mamaria?

- Inmediata:
  * Sin conservación de piel
  * Con conservación de piel (SSMR)

- Diferida:
  * Cuando no pueda ser inmediata

3) ¿Cuáles son las indicaciones y contraindicaciones?
Reconstrucción inmediata

Debería preferirse siempre, dependiendo del estadio y de las terapias adyuvantes previstas para cada paciente.

Las indicaciones deseables son:
- Pacientes jóvenes menores o igual a 55 años y/o con edad fisiológica acorde.
- Ausencia de co-morbilidad (Diabetes e hipertensión descompensada, obesidad mórbida, diátesis hemorrágica, colagenopatías, cardiopatías, psicopatías u otros cánceres, LCFA o tabaquismo)
- Ausencia de contraindicación anestésica (ASA III o IV).
- CDIS extenso.
- Cáncer asociado a microcalcificaciones difusas
- Cáncer multicéntrico
- Estadios I, II, Ca Ductal infiltrante.

Contraindicaciones absolutas:
- Pacientes sin los criterios anteriores.
- Con contraindicaciones médicas u oncológicas

Con contraindicaciones relativas:
- Estadios localmente avanzados, etapas III. Considerar algunos casos especiales en etapas III, donde se utilice neoadyuvancia con QT con respuesta y Rt. en dosis completas, para luego realizar la cirugía oncológica y la RM Inmediata con colgajo antólogo.

4) ¿Cuáles son las alternativas de cirugía?

Reconstrucción con colgajo Tram Pediculado

Indicaciones
Toda paciente sometida a mastectomía total que deba recibir radioterapia preoperatoria o haya recibido radioterapia local, debiera ser considerada para uso de colgajos miocutáneos pediculados, siempre que no presente algunas de las contraindicaciones enumeradas.

Contraindicaciones
Absolutas

- Tabaquismo activo
- Enfermedad pulmonar crónica
- Obesidad mórbida
- Alteraciones psiquiátricas no compensadas o que pongan en riesgo el procedimiento.
- Abdominoplastías previa
- Cicatriz subcostal bilateral
- RT abdominal

Considerar evaluar con informe psicológico.

Relativas

- Insuficiente panículo abdominal
- Enfermedad metastásica
- Sobrepeso
- Cicatrices abdominales (subcostal unilateral(, LMSU, LMIU, Pfanniestiel)
- Lipoaspiración previa o cicatriz abdominal
- Patología aparato locomotor que afecte columna (requiere evaluación por traumatólogo de columna y fisiatra)

Reconstrucción con Implantes

Indicaciones

- Toda paciente sometida a mastectomía total y que no deba recibir o haya recibido radioterapia local y que no presente algunas de las contraindicaciones citadas anteriormente. Sin embargo, es factible la posibilidad de realizar RM con implantes en paciente que irán a Radiotarapia, pero en la modalidad "Protocolizada en RM en 2 tiempos: primero con expansor y en un segundo tiempo, sustituirlo por implante y posteriormente RT.

Reconstrucción con Dorsal Ancho (Latissimus Dorsis)

Indicaciones

- Aquellas mujeres que no cumplan los criterios para RM con colgajo abdominal ni con los de uso de Implantes.
- Pacientes que no desean un colgajo abdominal ni expansor implante o implante solo.

4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1 Diseminación de la guía

La presente versión reemplaza a la Guía Clínica Cáncer de Mama.2006, publicada en la página web del Ministerio de Salud, http://www.minsal.cl
Se recomienda su diseminación activa hacia los usuarios a los que está dirigida, a través de los siguientes mecanismos:

- Apoyarse en sesiones de presentación y discusión activa del documento con el equipo de salud.
- Diseminarla como un documento oficial de la institución, reconocido y firmado formalmente por sus directivos.
- Reproducir la guía en cantidades apropiadas y asegurar su presencia en lugares de consulta permanente.
- Desarrollar estrategias de capacitación

4.2 Evaluación del cumplimiento de la guía

Para evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía, proponemos los siguientes indicadores:

Indicadores de proceso

- Porcentaje de personas (casos GES) que son atendidas por médico especialista o UPM dentro de 30 días desde su derivación.
- Porcentaje de mujeres con cáncer de mama inicia primer tratamiento dentro de 30 días desde su confirmación diagnóstica.

Indicadores de resultado

- Porcentaje de casos nuevos con cáncer de mama diagnosticados en etapa 0, I y II.

5. DESARROLLO DE LA GUIA

5.1 Grupo de trabajo

El actual documento corresponde a la actualización de la Guía de cáncer de mama 2006. Los principales autores de esa guía fueron:

Integrantes de la Comisión Nacional Cáncer de Mama (Res Ex. N°110, 05.02.99)

- Dra. Soledad Torres
  Coordinadora Comisión Nacional Cáncer de Mama, Ministerio de Salud, Cirujano de Mama, Servicio de Cirugía; Unidad de Patología Mamaria Hospital San Juan de Dios, SSM Occidente, Cirujano Centro Integral de la Mama Clínica Las Condes
- Dr. Hernando Paredes
  Cirujano Jefe U. Mama Instituto Nacional del Cáncer, SSMN, Vicepresidente Federación Latinoamericana Mastología, Cirujano Centro Integral de la Mama, Clínica Las Condes

- Dr. Octavio Peralta
  Ginecólogo Jefe U. Patología Mamaria, Hospital Sn. Borja Arriarán, SSMC, Profesor Asoc. Facultad de Medicina, U. de Chile, Ginecólogo Centro Integral de la Mama, Clínica Las Condes
- Mat. M. Bernardita Fernández
  Encargada del Programa de la Mujer y del Programa de Cáncer de Mama, SSMS, Magíster Salud Pública en Administración, U. de Chile
- Dra. Gisella Castiglione
  Encargada Programas Cáncer y Cáncer de Mama, SSMS, Mastóloga Unidad Patología Mamaria Hospital Barros Luco Trudeau
- Mat. Marta Prieto
  Encargada Programas Nacionales de Cáncer Cervicouterino y de Cáncer de Mama, Diplomada en Gestión y Administración de Servicios, Magíster en Salud Pública, Unidad de Cáncer, Ministerio de Salud.

Participaron en capítulos específicos en 2006

Comité de Imagenología Mamaria

- Dra. Consuelo Fernández

Coordinadora Comité Imagenología Mamaria, Ministerio de Salud, Jefe Unidad Imagenología, Hospital San Juan de Dios, SSMO, Presidente Capítulo Imágenes Mamarias, Sociedad Chilena de Radiología

- Dra. Dravna Razmilic

Coordinadora Unidad Imagenología Mamaria, Depto. Radiología, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica, Profesor Instructor Asociado en Radiología, Miembro Sociedad Chilena de Mastología

- Dra. Eufrosina Traipe

Jefe Servicio de Radiología, Instituto Nacional del Cáncer, Radiólogo Imagenología Mamaria. Miembro Sociedad Chilena Radiología y Sociedad Chilena de Mastología

- Dr. Miguel A. Pinochet

Director Capitulo Imagenología Mamaria Soc. Chilena de Radiología, Jefe Servicio de Radiología, Clínica Alemana, Santiago

- Dr. Rodrigo Meza

Radiólogo, Jefe Gabinete Sr. Ministro de Salud

- Ing. Pietro Cifuentes

Jefe Subdpto. Plan de Beneficios, Fondo Nacional de Salud, Master en Economía de Ilades-Georgetown University

- Sr. Nelson Guajardo

Encargado Programas Especiales, FONASA

- Dr. César del Castillo

Representante Comisión PANDA, Ministerio de Salud, Oncólogo Medico, Jefe U. De Oncología Hosp. San Borja Arriarán, Presidente Soc. Chilena Mastología.

Participaron en la actualización de la Guía Clínica de Cáncer de Mama 2009

En la actualización de esta Guía se utilizó como principal insumo los documentos elaborados para el **Consenso de mama 2009, organizado por la Sociedad Chilena de Mastología**. Los nombres de los **jefes de cada grupo de trabajo,** así como el resto de **sus integrantes, según capítulos** actualizados, **están disponibles en el siguiente link**: http://www.mastologia.cl

Participaron en grupos de trabajo en la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud:
Reconstrucción mamaria

- Dra. Gladys Ibáñez: Jefa Unidad de Patología Mamaria, Centro de diagnóstico y tratamiento Dra. Eloísa Díaz, Servicio de Salud Metroplitano Norte.
- Dr. Jaime Letzkus, Representante nombrado por la Sociedad de Obstetricia y Ginecología, Hospital San Borja Arriarán.
- Dra. Garbiñe Ballesteros,Instituto Nacional del Cáncer, Servicio de Salud Metroplitano Norte.
- Dr. Sergio Sepúlveda, Cirujano mama, Hosp. Clínico U. de Chile.

Otros capítulos y actualización de prestaciones 2010

- Dra. Soledad Torres Castro, Cirujano, Unidad de Patología Mamaria Hospital San Juan de Dios, SSM Occidente y Clínica Las Condes, actual Presidenta Sociedad Chilena de Mastología.
- Dra. M. Eugenia Bravo, cirujano, Hosp. San Juan de Dios, SSM Occidente.
- Dr. Jorge Gamboa, Hospital San Borja Arriarán, S S M Central.
- Dr. José Steinberg, cirujano, Encargado Programa de Cáncer de Mama, SS Talcahuano
- Sr. Nelsón Guajardo, FONASA
- Mat. Marta Prieto Méndez, Docente Escuela de Salud Pública, U. de Chile, Diplomada en Administración y Gestión de Servicio de Salud, Magíster Salud Pública, U. de Chile, Encargada Programa Nacional de Cáncer de Mama, Unidad de Cáncer, Ministerio de Salud.

Colaboraron en su revisión:

- Mat. M. Bernardita Fernández, Encargada del Programa de la Mujer y del Programa de Cáncer de Mama, SSMS, Magíster Salud Pública en Administración, U. de Chile.
- Dr. Hernando Paredes, Sociedad de Mastología (revisión capítulo de RM).
- Dr. Mauricio Ibáñez, Hosp. DIPRECA (revisión capítulo de RM).
- Dr. Bruno Dagnino, cirujano plástico, Hospital Militar (revisión capítulo de RM).
- Dra. Alison Ford, cirujano plástico, Clínica Las Condes (revisión capítulo de RM).
- Dra. Berta Cerda, Oncóloga-médico, Jefe de Oncología Médica, Instituto Nacional del Cáncer, Coordinadora Nacional PANDA, Ministerio de Salud.
- Dr. César del Castillo. Oncólogo-médico, Hosp. San Borja Arriarán, Comisión PANDA, Ministerio de Salud.
- Dr. Octavio Peralta, Profesor Asoc. Facultad de Medicina, U. de Chile, Clínica Las Condes, Hospital Sn. Borja Arriarán, SSMC.
- Médicos encargados del Programa de Cáncer de mama de los servicios de salud del país.

Edición y revisión final:

- Dra. Soledad Torres Castro
- Mat.-MSP Marta Prieto Méndez
-

Los profesionales anteriormente citados aportaron a la elaboración o revisión de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de las listas.

5.2 Declaración de conflictos de interés

A todos los colaboradores y asesores directos y a los jefes de grupo de la Sociedad de Mastología, se les solicitó una declaración de conflictos de interés respecto a los contenidos de la

guía, esos documentos firmados, se encuentran disponibles en la Secretaría Técnica del GES en el Ministerio de Salud:

De todos ellos quienes declararon, tener un potencial conflicto de intereses son:
▪ Dres. Antonio Solá Valverde, encargado tema: Radioterapia en el Cáncer de Mama Temprano, Soledad Torres Castro, encargada tema: Manejo del Carcinoma in Situ de la Mama, Dr. Rodrigo Ferreira Soto, encargado tema: Biopsias Percutáneas Mamarias, quienes declaran haber recibido apoyos económicos e invitaciones para asistir a curso, congresos y/o asesorias. Dra. Garbiñe Ballesteros, encargada tema: Tratamiento del cáncer localmente avanzado, declara que su marido es asesor médico de un laboratorio farmacéutico.
Los siguientes médicos, encargados de temas en el Consenso de cáncer de mama, no responden la declaración de conflictos de intereses: Dres. Dravna Razmilic, Leonor Moyano, Augusto León, Hernando Paredes, Jorge Gutiérrez y Enrique Waugh.

El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

5.3 Revisión sistemática de la literatura

Se realizó revisión sistemática de la literatura por el grupo de interés, con motivo de la realización de la III Jornada de Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de mama, agosto 2009. Para evaluar la calidad de las guías, se utilizó el instrumento AGREE, el cual es una herramienta desarrollada por un grupo internacional de expertos que permite la evaluación crítica de guías de práctica clínica.

5.4 Formulación de las recomendaciones

Los criterios para la selección de la evidencia y los métodos para formular las recomendaciones fueron determinados por consenso simple.

NIVELES DE EVIDENCIA

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Grado	Descripción
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

5.5 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 3 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

REFERENCIAS

[1] Departamento de Estadísticas e Información de Salud , Ministerio de Salud, 2008

[2] GLOBOCAN, IARC, 2002

[3] Departamento de Epidemiología-Ministerio de Salud, 1996

[4] Unidad de Cáncer-Informe Programa Cáncer de Mama, Servicios de Salud, 2009

[5] Anne Mc Tiernan et al. « Behavorial risk factors in breast cancer: Can risk be modified" The Oncologist 8 (4):326-334

[6] Schwartz, G. F., K. S. Hughes, et al. (2008). "Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007." Cancer 113(10): 2627-37.

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

[8] Worsham, M. J., J. Abrams, et al. (2007). "Breast cancer incidence in a cohort of women with benign breast disease from a multiethnic, primary health care population." Breast J 13(2): 115-21.

[9] Vogel, V. G. (2003). "Management of the high-risk patient." Surg Clin North Am 83(4): 733-51.16 Vogel, 2006

[10] Peralta, O. (2006). "Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y riesgo de cáncer de mama." Rev. Med. Clin. Condes 17(4): 179-85.

[11] Fournier, A., F. Berrino, et al. (2005). "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort." Int J Cancer 114(3): 448-54.

[12] Suzuki, R., W. Ye, et al. (2005). "Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study." J Natl Cancer Inst 97(21): 1601-8.

[13] Begum, P., C. E. Richardson, et al. (2009). "Obesity in post menopausal women with a family history of breast cancer: prevalence and risk awareness." Int Semin Surg Oncol 6: 1.

[14] Chlebowski, R. T., G. L. Blackburn, et al. (2006). "Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study." J Natl Cancer Inst 98(24): 1767-76.

[15] Hartmann, L. C., T. A. Sellers, et al. (2005). "Benign breast disease and the risk of breast cancer." N Engl J Med 353(3): 229-37.

[16] Li, C. I., K. E. Malone, et al. (2008). "Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk." Am J Epidemiol 167(2): 230-9.

[17] Travis, L. B., D. Hill, et al. (2005). "Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma." J Natl Cancer Inst 97(19): 1428-37.

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

[19] Decarli, A., S. Calza, et al. (2006). "Gail model for prediction of absolute risk of invasive breast cancer: independent evaluation in the Florence-European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition cohort." J Natl Cancer Inst 98(23): 1686-93.

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

[21] Crispo, A., G. D'Aiuto, et al. (2008). "Gail model risk factors: impact of adding an extended family history for breast cancer." Breast J 14(3): 221-7.

[22] Tabar, L., G. Fagerberg, et al. (1989). "The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit." J Epidemiol Community Health 43(2): 107-14.

[23] Thurfjell, E. and J. Anders (1996). "Breast Cancer Survival Rates with Mammographic Screening: Similar Favorable Survival Rates for Women Younger and Those Older than 50 Years." Radiology 201(2): 421-27.

[24] Jackson, V. (2002). "Screening Mammography: Controversies and Headlines." Radiology 225(2): 323-326.

[25] Duffy, S. W., L. Tabar, et al. (2002). "The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties." Cancer 95(3): 458-69

[26] Freedman, G. M., P. R. Anderson, et al. (2003). "Routine mammography is associated with earlier stage disease and greater eligibility for breast conservation in breast carcinoma patients age 40 years and older." Cancer 98(5): 918-25.

[27] De Laney, Rowland, (2008) “Breast Sarcoma: A review of diagnosis and treatment” (2008)

[28] Ernst, M. F., A. C. Voogd, et al. (2004). "Breast carcinoma diagnosis, treatment, and prognosis before and after the introduction of mass mammographic screening." Cancer 100(7): 1337-44.

[29] U. S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services, Segunda Edición. Washington, DC: Oficina de Prevención y Promoción de la Salud, 2002.

[30] The New England Journal of Medicine, “On mammography-More agreement than disagreement”, November, 2009

[31] Schueller, G., C. C. Riedl, et al. (2008). "Image quality, lesion detection, and diagnostic efficacy in digital mammography: full-field digital mammography versus computed radiography-based mammography using digital storage phosphor plates." Eur J Radiol 67(3): 487-96.

[32] Sabate, J., M. Clotet, et al. (2007). "Radiologic Evaluation of Breast Disorders Related to Pregnancy and Lactation." Radiographics 27(Special Issue).

[33] Janni, W., B. Rack, et al. (2006). "Pregnancy-associated breast cancer -- special features in diagnosis and treatment." Onkologie 29(3): 107-12.

[34] Schueller, G., S. Jaromi, et al. (2008). "US-guided 14-gauge Core-Needle Breast Biopsy: Results of a Validation Study in 1352 Cases." Radiology 248(2): 406-13.

[35] ACS guidelines for breast cancer screening, Breas Cancer Disease Site group (2003)

[36] Kumar, (2006), F-FDG PET in detecting primary breast cancer, Journal of nuclear medicine 48 (10) 1751

[37] Colleen, (2009), articulo de revision de la utilización de imágenes para la detección de metástasis óseas en mujeres portadoras de cáncer de mama.

[38] Shelley, W., D. McCready, et al. (2006). "Management of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: A Clinical Practice Guideline " Breast Cancer Disease Site Group

[39] Boughey, J. C., R. J. Gonzalez, et al. (2007). "Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast." Oncologist 12(11): 1276-87.

[40] Goodwin, A., S. H. Parker, et al. (2009). "Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast." Cochrane Database of Systematic Reviews(1).

[41] Fisher, B., S. Land, et al. (2001). "Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience." Semin Oncol 28(4): 400-18.

[42] Houghton, J., W. D. George, et al. (2003). "Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial." Lancet 362(9378): 95-102.

[43] Bijker, N., P. Meijnen, et al. (2006). "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 24(21): 3381-7.
[44] Holmberg, L., H. Garmo, et al. (2008). "Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast." J Clin Oncol 26(8): 1247-52.

[45] Shelley, W., D. McCready, et al. (2006). "Management of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: A Clinical Practice Guideline " Breast Cancer Disease Site Group

[46] Boughey, J. C., R. J. Gonzalez, et al. (2007). "Current treatment and clinical trial developments for ductal carcinoma in situ of the breast." Oncologist 12(11): 1276-87.

[47] Mokbel, K. (2005). "Contemporary treatment of ductal carcinoma in situ of the breast." Med Sci Monit 11(3): RA86-93.

[48]Goyal, A., A. Douglas-Jones, et al. (2006). "Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ?: analysis of 587 cases." Breast Cancer Res Treat 98(3): 311-4.

[49] Yi, M., S. Krishnamurthy, et al. (2008). "Role of primary tumor characteristics in predicting positive sentinel lymph nodes in patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer." Am J Surg 196(1): 81-7.

[50] Moran, C. J., M. R. Kell, et al. (2007). "Role of sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ patients." Am J Surg 194(2): 172-5.

[51] Julian, T. B., S. R. Land, et al. (2007). "Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS?" Ann Surg Oncol 14(8): 2202-8.

[52] Fisher, B., J. Dignam, et al. (1999). "Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial." Lancet 353(9169): 1993-2000.

[53] Recht, A. (2005). "Should patients with lobular carcinoma in situ be irradiated? --not yet, but." Eur J Cancer 41(3): 344-5.

[54] Anderson, B. O., K. E. Calhoun, et al. (2006). "Evolving concepts in the management of lobular neoplasia." J Natl Compr Canc Netw 4(5): 511-22.

[55] Middleton, L. P., S. Grant, et al. (2003). "Lobular carcinoma in situ diagnosed by core needle biopsy: when should it be excised?" Mod Pathol 16(2): 120-9.

[56] Liberman, L., M. Sama, et al. (1999). "Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings." AJR Am J Roentgenol 173(2): 291-9.

[57] Berg, W. A., H. E. Mrose, et al. (2001). "Atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core-needle breast biopsy." Radiology 218(2): 503-9.

[58] Chuba, P. J., M. R. Hamre, et al. (2005). "Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data." J Clin Oncol 23(24): 5534-41.

[59] Elsheikh, T. M. and J. F. Silverman (2005). "Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature." Am J Surg Pathol 29(4): 534-43.

[60] Karabakhtsian, R. G., R. Johnson, et al. (2007). "The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy." Am J Surg Pathol 31(5): 717-23.

[61] Berg, W. A., H. E. Mrose, et al. (2001). "Atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core-needle breast biopsy." Radiology 218(2): 503-9.

[62] Recht, A. (2005). "Should patients with lobular carcinoma in situ be irradiated? --not yet, but." Eur J Cancer 41(3): 344-5.

[63] Crisi, G. M. and A. Ricci, Jr. (2005). "Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ." Am J Surg Pathol 29(12): 1684-5; author reply 1685-6.

[64] Lakhani, S. R., W. Audretsch, et al. (2006). "The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)?" Eur J Cancer 42(14): 2205-11.

[65] Chivukula, M., D. M. Haynik, et al. (2008). "Pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS) on breast core needle biopsies: clinical significance and immunoprofile." Am J Surg Pathol 32(11): 1721-6.

[66] Fadare, O., F. Dadmanesh, et al. (2006). "Lobular intraepithelial neoplasia [lobular carcinoma in situ] with comedo-type necrosis: A clinicopathologic study of 18 cases." Am J Surg Pathol 30(11): 1445-53.

[67] Foster, M. C., M. A. Helvie, et al. (2004). "Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary?" Radiology 231(3): 813-9.

[68] Arpino, G., D. C. Allred, et al. (2004). "Lobular neoplasia on core-needle biopsy--clinical significance." Cancer 101(2): 242-50.

[69] Shin, S. J. and P. P. Rosen (2002). "Excisional biopsy should be performed if lobular carcinoma in situ is seen on needle core biopsy." Arch Pathol Lab Med 126(6): 697-701.

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

[71] Anderson, B. O., R. Masetti, et al. (2005). "Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques." Lancet Oncol 6(3): 145-57.

[72] Clarke, M., R. Collins, et al. (2005). "Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." Lancet 366(9503): 2087-106.

[73] Fisher, B., J. H. Jeong, et al. (2002). "Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation." N Engl J Med 347(8): 567-75.

[74] Fisher, B., S. Anderson, et al. (2002). "Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer." N Engl J Med 347(16): 1233-41.

[75] Veronesi, U., N. Cascinelli, et al. (2002). "Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer." N Engl J Med 347(16): 1227-32.

[76] Kiricuta, C. I. and J. Tausch (1992). "A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma." Cancer 69(10): 2496-501.

[77] Levitt S. (1994); "The importance of locoregional control in the treatment of breast cancer and its impact on survival". Cancer 74(7):1840-46

[78] Poortmans, P. (2007). "Evidence based radiation oncology: Breast cancer." Radiother Oncol 84: 84-101.

[79] Coulombe, G., Tyldesley S. et al. (2007). "Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women?". Int J Radiat Oncol Biol Phys 67(5):1282–1290.

[80] E.B.C.T.C. (2005). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and on 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 366:2087–2106.

[81] Chen R. C., Lin N. U., Golshan M., Harris J. R., Bellon J. R.: "Internal Mammary Nodes in Breast Cancer: Diagnosis and Implications for Patient Management—A Systematic Review". J Clin Oncol 2008;26:4981-4989.

[82] Bellon J. R., Come S. E. et al. (2005). Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 23:1934-1940

[83] Chen, Z., King W. et al. (2008). "The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: A systematic review of the literature." Radiother Oncol 87: 3-16.

[84] Rastogi P., Anderson S.J. et al. (2008). "Preoperative chemotherapy: Updates of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27". J Clin Oncol 26:778-785

[85] Recht A., Come S. et al. (1996). "The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer". N Eng J Med 334:1356-61

[86] Bellon J. R., Come S. E. et al. (2005). Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 23:1934-1940

[87] Freedman G., Fowble B. et al. (1999). "Patients with early stage invasive cancer with close or posi-tive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recur-rence that is delayed by adjuvant systemic therapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys 44(5):1005-15

[88] Chen, Z., King W. et al. (2008). "The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: A systematic review of the literature." Radiother Oncol 87: 3-16.

[89] Gold H. T., Huong T. D., Dick A.W. (2008). "Correlates and effect of suboptimal radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ or early invasive breast cancer". Cancer 113:3108–15

[90] Tsoutsou P. G., Koukourakis M.I. et al. (2009). "Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer. A comprehensive review and perspectives". Critical Rev Oncol Hematol 71:102-16

[91] Ragaz, J., Olivotto I. A. et al. (2005). "Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial." J Natl Cancer Inst 97(2): 116-26.
[92] Yarnold, J., A. Ashton, et al. (2005). "Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial." Radiother Oncol 75(1): 9-17.

[93] Whelan, T., R. MacKenzie, et al. (2002). "Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer." J Natl Cancer Inst 94(15):1143-50.

[94] Owen, J. R., Ashton A. et al. (2006). "Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial." Lancet Oncol 7(6): 467-71.

[95] Whelan, T., Pignol J. et al. (2008). "Long-term Results of a Randomized Trial of Accelerated Hypofractionated Whole Breast Irradiation Following Breast Conserving Surgery in Women with Node-Negative Breast Cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys 72(1)S28.

[96] Bentzen, S. M., R. K. Agrawal, et al. (2008). "The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial." Lancet Oncol 9(4): 331-41.

[97] Start (2008). "The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial." Lancet Oncol 371.

[98] Owen, J. R., Ashton A. et al. (2006). "Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial." Lancet Oncol 7(6): 467-71.

[99] Hall E. J., Giaccia A. J: Time, Dose and Fractionation in Radiotherapy, en: Radiobiology for the Radiologist. 6th Ed, 2006. Lippincott Williams & Wilkins, pp 378-397

[100]Bartelink, H., Horiot J. C. et al. (2007). "Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial." J Clin Oncol 25(22): 3259-65.

[101] Vicini, F. A., Sharpe M., et al. (2002). "Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 54(5): 1336-44.

[102] Croog V.J., Wu A.J. et al. (2009). "Accelerated whole breast irradiation with intensity-modulated radiotherapy to the prone breast". Int J Radiat Oncol Biol Phys 73(1):88-93

[103] Pignol, J. P., Olivotto I. et al. (2008). "A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis." J Clin Oncol 26(13): 2085-92.
[104] Haffty B. G., Buchholtz T. A., McCormick B. (2008). "Should intensity-modulated radiation therapy be the standard of care in the conservatively managed breast cancer patient?". J Clin Oncol 26 (13):2072-2074

[105] Trialists (2005). "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." Lancet 365(9472): 1687-717.

[106] De Vita (2008). *Principles and Practice of ONCOLOGY*, 8th edition (July 2001): by Vincent T. DEVITA (Editor), Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg (Editor).

[107] Beadle, G., P. Baade, et al. (2009). "Acute myeloid leukemia after breast cancer: a population-based comparison with hematological malignancies and other cancers." Ann Oncol 20(1): 103-9.

[108] Fumoleau, P., H. Roche, et al. (2006). "Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results." Ann Oncol 17(1): 85-92.

[109] Ganz, P. A., M. A. Hussey, et al. (2008). "Late cardiac effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors treated on Southwest Oncology Group protocol s8897." J Clin Oncol 26(8): 1223-30.

[110] Goldhirsch, A., W. C. Wood, et al. (2007). "Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007." Ann Oncol 18(7): 1133-44.

[111] Hanrahan, E. O., V. Valero, et al. (2006). "Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature." J Clin Oncol 24(13): 2113-22.

[112] Citron, M. L., D. A. Berry, et al. (2003). "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 21(8): 1431-9.

[113] Trialists (2005). "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." Lancet 365(9472): 1687-717.

[114] Coates, A. S., A. Keshaviah, et al. (2007). "Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98." J Clin Oncol 25(5): 486-92.

[115] Coombes, R. C., L. S. Kilburn, et al. (2007). "Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial." Lancet 369(9561): 559-70.

[116] Boccardo, F., A. Rubagotti, et al. (2006). "Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial." Ann Oncol 17 Suppl 7: vii10-4.

[117] Jakesz, R., R. Greil, et al. (2007). "Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a." J Natl Cancer Inst 99(24): 1845-53

[118] Goss, E. (2005). "Evaluating Long-Term Safety of Aromatase Inhibitors."

[119] Ingle, J. (2008). "Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies."

[120] Trialists (2005). "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." Lancet 365(9472): 1687-717.

[121] Tormey DC, Gray R, and Falkson HC (1996). "Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group". Journal of the National Cancer Institute 88(24):1828-33, 1996 Dec 18.

[122] Fisher, B., J. Dignam, et al. (2001). "Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial." J Natl Cancer Inst 93(9): 684-90.

[123]Peto, R. and C. Davies (2007). "ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11 500 women ".

[124] Gray, A., D. Rea, et al. (2008). "aTTom (adjuvant Tamoxifen--To offer more?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer--Preliminary results. ." J Clin Oncol 26.

[125] Arriagada, R., M. G. Le, et al. (2005). "Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy." Ann Oncol 16(3): 389-96.

[126] Smith, I., M. Procter, et al. (2007). "2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial." Lancet 369(9555): 29-36.

[127] Chia, S., B. Norris, et al. (2008). "Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers." J Clin Oncol 26(35): 5697-704.

[128] Walshe, J. M., N. Denduluri, et al. (2006). "Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer." J Clin Oncol 24(36): 5769-79.

[129] Muss, H. B., D. A. Berry, et al. (2007). "Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience." J Clin Oncol 25(24): 3699-704.

[130] Muss, H. B., D. A. Berry, et al. (2009). “Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer”. N Engl J Med 2009;360:2055-65.

[131]Crivellari, D., M. Aaparo, et al. (2007). “Breast Cancer in the Elderly”. Journal of Clinical Oncology. Volume 25 _ number 14 may 10.

[132] Gennari, R. and R. A. Audisio (2008). "Breast cancer in elderly women. Optimizing the treatment." Breast Cancer Res Treat 110(2): 199-209.

[133] Berruti, A., M. P. Brizzi, et al. (2008). "Presurgical systemic treatment of nonmetastatic breast cancer: facts and open questions." Oncologist 13(11): 1137-48.

[134] "Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer--a review." Cancer 110(11): 2394-407.

[135] Von Minckwitz, G. (2008). "Breakthrough for neoadjuvant chemotherapy." Breast Cancer 15(1): 27-30.

[136] Lee, J. H., H. A. Glick, et al. (2002). "Decision-analytic model and cost-effectiveness evaluation of postmastectomy radiation therapy in high-risk premenopausal breast cancer patients." J Clin Oncol 20(11): 2713-25.

[137]El Saghir, N. S., A. Eniu, et al. (2008). "Locally advanced breast cancer: treatment guideline implementation with particular attention to low- and middle-income countries." Cancer 113(8 Suppl): 2315-24.

[138] Oh, J. L., M. J. Dryden, et al. (2006). "Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy." J Clin Oncol 24(31): 4971-5.

[139]Mieog, J. S., J. A. van der Hage, et al. (2007). "Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer (Review)." Cochrane Database of Systematic Reviews(2).

[140] Mauri, D., N. Pavlidis, et al. (2005). "Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis." J Natl Cancer Inst 97(3): 188-94.

[141] Valenzuela, M. and T. B. Julian (2008). "Neo-adjuvant hormonal therapy." Breast J 14(3): 279-83.
[142] Beresford, M. J., D. Ravichandran, et al. (2007). "Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer." Cancer Treat Rev 33(1): 48-57.

[143] Hurley, J., P. Doliny, et al. (2006). "Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer." J Clin Oncol 24(12): 1831-8.

[144] Madarnas, Y., M. Trudeau, et al. (2008). "Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review." Cancer Treat Rev 34(6): 539-57.

[145] Dawood, S., A. M. Gonzalez-Angulo, et al. (2007). "Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab combined with paclitaxel and epirubicin: a retrospective review of the M. D. Anderson experience." Cancer 110(6): 1195-200.

[146] Peintinger, F., H. M. Kuerer, et al. (2006). "Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy." Ann Surg Oncol 13(11): 1443-9.

[147] Lee, J. H., H. A. Glick, et al. (2002). "Decision-analytic model and cost-effectiveness evaluation of postmastectomy radiation therapy in high-risk premenopausal breast cancer patients." J Clin Oncol 20(11): 2713-25.

[148] Tardivon, A. A., L. Ollivier, et al. (2006). "Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas." Eur Radiol 16(11): 2549-58.

[149] Yeh, E., P. Slanetz, et al. (2005). "Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer." AJR Am J Roentgenol 184(3): 868-77.

[150] Rieber, A., H. J. Brambs, et al. (2002). "Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy." Eur Radiol 12(7): 1711-9.

[151] Londero, V., M. Bazzocchi, et al. (2004). "Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy." Eur Radiol 14(8): 1371-9.

[152] Hylton, N., J. Blume, et al. (2008). "Comparison of MRI endpoints for assessing breast cancer response to neoadjuvant treatment: preliminary findings of the American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) trial 6657."

[153] Kuhl, C. (2007). "The Current Status of Breast MR Imaging Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice." Radiology 244(2): 356-78.

[154] Thibault, F., C. Nos, et al. (2004). "MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy." AJR Am J Roentgenol 183(4): 1159-68.

[155] Giordano, S. H. and G. N. Hortobagyi (2003). "Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed." Breast Cancer Res 5(6): 284-8.

[156] Cristofanilli, M., A. U. Buzdar, et al. (2003). "Update on the management of inflammatory breast cancer." Oncologist 8(2): 141-8.

[157] Cristofanilli, M., V. Valero, et al. (2007). "Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease." Cancer 110(7): 1436-44.

[158] Bristol, I. J. and T. A. Buchholz (2005). "Inflammatory breast cancer: current concepts in local management." Breast Dis 22: 75-83.
13 Bristol, 2008

[159] Singletary, S. E. (2008). "Surgical management of inflammatory breast cancer." Semin Oncol 35(1): 72-7.

[160] Gonzalez-Angulo, A. M., B. T. Hennessy, et al. (2007). "Trends for inflammatory breast cancer: is survival improving?" Oncologist 12(8): 904-12.

[161] Panades, M., I. A. Olivotto, et al. (2005). "Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis." J Clin Oncol 23(9): 1941-50.

[162] Molckovsky, A., B. Fitzgerald, et al. (2009). "Approach to inflammatory breast cancer." Can Fam Physician 55(1): 25-31.

[163] Ardavanis, A., A. Scorilas, et al. (2006). "Multidisciplinary therapy of locally far-advanced or inflammatory breast cancer with fixed perioperative sequence of epirubicin, vinorelbine, and Fluorouracil chemotherapy, surgery, and radiotherapy: long-term results."

[164]Bear, H. D., S. Anderson, et al. (2006). "Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27." J Clin Oncol

[165] Evans, T. R., A. Yellowlees, et al. (2005). "Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study." J Clin Oncol 23(13): 2988-95.

[166] Taucher, S., G. G. Steger, et al. (2008). "The potential risk of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients--results from a prospective randomized trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-07)." Breast Cancer Res Treat 112(2): 309-16.

[167] Azria, D., M. Ozsahin, et al. (2008). "How to combine hormonotherapy and radiation treatment in adjuvant breast cancer?" Cancer/Radiothérapie 12(2008): 37–41.

[168] Giordano, S. H. (2003). "Update on locally advanced breast cancer." Oncologist 8(6): 521-30.

[169] McGuire, S. E., A. M. Gonzalez-Angulo, et al. (2007). "Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys 68(4): 1004-9.

[170] Van de Steene, J., V. Vinh-Hung, et al. (2004). "Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up." Radiother Oncol 72(1): 35-43.

[171] Ragaz, J., S. M. Jackson, et al. (1997). "Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer." N Engl J Med 337(14): 956-62.

[172] Whelan, T. J., J. Julian, et al. (2000). "Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis." J Clin Oncol 18(6): 1220-9.

[173] Katz, A., E. A. Strom, et al. (2000). "Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation." J Clin Oncol 18(15): 2817-27.

[174] Aksu, G., S. Kucucuk, et al. (2007). "The role of postoperative radiotherapy in node negative breast cancer patients with pT3eT4 disease." European Journal of Surgical Oncology 2007: 285-293.

[175] Wallgren, A., M. Bonetti, et al. (2003). "Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII." J Clin Oncol 21(7): 1205-13.

[176] Overgaard, M., H. M. Nielsen, et al. (2007). "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." Radiother Oncol 82(3): 247-53.

[177] Kyndi, M., F. B. Sorensen, et al. (2008). "Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group." J Clin Oncol 26(9): 1419-26.
13 Lannin, 2007

[178] Floyd, S. R., T. A. Buchholz, et al. (2006). "Low local recurrence rate without postmastectomy radiation in node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm and larger." Int J Radiat Oncol Biol Phys 66(2): 358-64.

[179] Aksu, G., S. Kucucuk, et al. (2007). "The role of postoperative radiotherapy in node negative breast cancer patients with pT3eT4 disease." European Journal of Surgical Oncology 2007: 285-293.

[180] Taghian, A., R. Jagsi, et al. (2004). "Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: practice is culture driven rather than evidence based." Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(3): 706-14.

[181] Katz, A., E. A. Strom, et al. (2000). "Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation." J Clin Oncol 18(15): 2817-27.

[182] Scepanovic, D., N. Bajic, et al. (2004). "Postmastectomy radiotherapy and locoregional recurrence rate in high-risk breast cancer patients." Arch Oncol 12(1): 39-43.

[183] Buchholz, T. A., S. L. Tucker, et al. (2001). "Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy." J Clin Oncol 19(8): 2240-6.

[184] Poortmans, P. (2007). "Evidence based radiation oncology: breast cancer." Radiother Oncol 84(1): 84-101.
13 Prati, 2009

[185] Gralow, J. R., J. A. Zujewski, et al. (2008). "Preoperative therapy in invasive breast cancer: reviewing the state of the science and exploring new research directions." J Clin Oncol 26(5): 696-7.

[186] Tiezzi, D., J. M. Andrade, et al. (2008). "Breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for large primary breast cancer." Journal of Cancer Surgery 34(2008): 863-867.

[187] Clouth, B., S. Chandrasekharan, et al. (2007). "The surgical management of patients who achieve a complete pathological response after primary chemotherapy for locally advanced breast cancer." European Journal of Surgical Oncology 33(2007): 961-966.

[188] Newman, L. A., A. U. Buzdar, et al. (2002). "A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility." Ann Surg Oncol 9(3): 228-34.

[189] Fitzal, F., O. Riedl, et al. (2007). "Breast-conserving surgery for T3/T4 breast cancer: an analysis of 196 patients." Breast Cancer Res Treat 103(1): 45-52.

[190] Loibl, S., G. von Minckwitz, et al. (2006). "Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPARDUO trial." Ann Surg Oncol 13(11): 1434-42.

[191] Veronesi, U. and S. Zurrida (1996). "Optimal Surgical Treatment of Breast Cancer." Oncologist 1(6): 340-346.

[192] Lerouge, D., E. Touboul, et al. (2004). "[Locally advanced non inflammatory breast cancer treated by combined chemotherapy and preoperative irradiation: updated results in a series of 120 patients]." Cancer Radiother 8(3): 155-67.

[193] Mathew, J., K. S. Asgeirsson, et al. (2009). "Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions." Eur J Surg Oncol 35(2): 113-22.

[194] Aggarwal, V., G. Agarwal, et al. (2008). "Feasibility study of safe breast conservation in large and locally advanced cancers with use of radiopaque markers to mark pre-neoadjuvant chemotherapy tumor margins." World J Surg 32(12): 2562-9.

[195] Yarnold, J. (2009). "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment National Institute for Health and Clinical Excellence guideline 2009." Clin Oncol (R Coll Radiol) 21(3): 159-60.

[196] Lannin, D. R., B. Grube, et al. (2007). "Breast tattoos for planning surgery following neoadjuvant chemotherapy." Am J Surg 194(4): 518-20.

[197] Stearns, V., C. A. Ewing, et al. (2002). "Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer." Ann Surg Oncol 9(3): 235-42.

[198] Lelievre, L., G. Houvenaeghel, et al. (2007). "Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer." Ann Surg Oncol 14(2): 621-6.

[199] Cox, C. E., J. M. Cox, et al. (2006). "Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer." Ann Surg Oncol 13(4): 483-90.

[200] Shimizu, C., M. Ando, et al. (2007). "Current trends and controversies over pre-operative chemotherapy for women with operable breast cancer." Jpn J Clin Oncol 37(1): 1-8.

[201] Schrenk, P., C. Tausch, et al. (2008). "Sentinel node mapping performed before preoperative chemotherapy may avoid axillary dissection in breast cancer patients with negative or micrometastatic sentinel nodes." Am J Surg 196(2): 176-83.

[202] Cardoso F., M. Castiglione. (2009). "Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up". Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv15–iv18.

[203] Eisenhauer EA, P Therasseb, et al. (2009). "New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline (version 1.1)". European Journal of Cancer 45: 228–247.

[204]Beslija, S., J. Bonneterre, et al. (2007). "Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer." Ann Oncol 18(2): 215-25.

[205] Kataja, V. and M. Castiglione (2008). "Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up." Ann Oncol 19 Suppl 2: ii11-3.

[206] Pritchard, K. (2005). "Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: endocrine therapy in premenopausal women." Breast Cancer Res 7(2): 70-6.

[207] Klijn, J. G., R. W. Blamey, et al. (2001). "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 19(2): 343-53.

[208] Jonat W, M Kaufmann, et al. (1995). "A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer." Eur J Cancer. 1995;31A(2):137-42.

[209] Boccardo, F., A. Rubagotti, et al. (1994). "Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study." Ann Oncol 5(4): 337-42.

[210] Sawka, C. A., K. I. Pritchard, et al. (1997). "A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial MA.1." Breast Cancer Res Treat 44(3): 211-5.

[211] McDonald Wade, S., 3rd, M. H. Hackney, et al. (2008). "Ovarian suppression in the management of premenopausal breast cancer: methods and efficacy in adjuvant and metastatic settings." Oncology 75(3-4): 192-202.

[212] Prowell, T. M. and N. E. Davidson (2004). "What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today?" Oncologist 9(5): 507-17.

[213] Mouridsen, H., M. Gershanovich, et al. (2003). "Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group." J Clin Oncol 21(11): 2101-9.

[214] Nabholtz, J. M., A. Buzdar, et al. (2000). "Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group." J Clin Oncol 18(22): 3758-67.

[215] Bonneterre, J., B. Thurlimann, et al. (2000). "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 18(22): 3748-57.

[216] Thurlimann, B., J. F. Robertson, et al. (2003). "Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women." Eur J Cancer 39(16): 2310-7.

[217] Paridaens, R. J., L. Y. Dirix, et al. (2008). "Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group." J Clin Oncol 26(30): 4883-90.

[218] Mauri, D., N. Pavlidis, et al. (2006). "Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis." J Natl Cancer Inst 98(18): 1285-91
[219] Beslija, S., J. Bonneterre, et al. (2007). "Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer." Ann Oncol 18(2): 215-25.

[220] Ferretti, G., E. Bria, et al. (2006). "Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials." Br J Cancer 94(12): 1789-96.

[221] Rose, C., O. Vtoraya, et al. (2003). "An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole." Eur J Cancer **39**(16): 2318-27.

[222] Perez, E.A. (2004). “Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer”. Oncologist. Vol: 9 Nro: 5 Págs: 518–527”.

[223] Winer, E. P., D. A. Berry, et al. (2004). "Failure of higher-dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B trial 9342." J Clin Oncol 22(11): 2061-8.

[224] Vu, T., S. Ellard, et al. (2008). "Survival outcome and cost-effectiveness with docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a population-based evaluation." Ann Oncol 19(3): 461-4.

[225] Thomas, E. S., H. L. Gomez, et al. (2007). "Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment." J Clin Oncol 25(33): 5210-7.

[226] Reed, S. D., Y. Li, et al. (2009). "Cost Effectiveness of Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment." J Clin Oncol.

[227] Cardoso F., M. Castiglione. (2009). “Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up”. Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv15–iv18.

[228] Fabi, A., G. Metro, et al. (2008). "Do HER-2 positive metastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? A mono-institutional experience and systematic review of observational studies." Breast 17(5): 499-505.

[229] Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. “Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy”. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD004721. DOI:10.1002/14651858.CD004721.

[230] Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. “Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy”. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD004721. DOI:10.1002/14651858.CD004721

[231] Cardoso F., M. Castiglione. (2009). “Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up”. Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv15–iv18.

[232] Arriagada R, T Le Chevalier, et al. (1995). “Prophylactic Cranial Irradiation for Patients With Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission”. J Natl Cancer Inst 87: 183–190.

[233] Müller-Riemenschneider F, A Bockelbrink, et al. (2009). “Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases”. Radiotherapy and Oncology 91 (2009) 67–74.

[234] Bock, G. H., J. Bonnema, et al. (2004). "Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review." J Clin Oncol 22(19): 4010-8.

[235] Pandya, K. J., E. T. McFadden, et al. (1985). "A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group adjuvant chemotherapy trials for breast cancer. A preliminary report." Cancer 55(1): 202-5.

[236] Rojas, M. P., E. Telaro, et al. (2005). "Follow-up strategies for women treated for early breast cancer." Cochrane Database Syst Rev(4): CD001768.

[237] Rosselli Del Turco, M., D. Palli, et al. (1994). "Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up." JAMA 271(20): 1593-7.

[238] Joseph, E., M. Hyacinthe, et al. (1998). "Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer." Ann Surg Oncol 5(6): 522-8.

[239] Montgomery, D. A., K. Krupa, et al. (2007). "Alternative methods of follow up in breast cancer: a systematic review of the literature." Br J Cancer 96(11): 1625-32.

[240] Mellink, W. A., R. Holland, et al. (1991). "The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer." Cancer 67(7): 1844-8.

[241] Grunfeld, E., H. Noorani, et al. (2002). "Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review." Breast 11(3): 228-35.

[242]Lash, T. L., M. P. Fox, et al. (2007). "Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors." J Clin Oncol 25(21): 3001-6.

[243] Orel, S. G., B. L. Fowble, et al. (1993). "Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method." Radiology 188(1): 189-94.

[244] Doubeni, C. A., T. S. Field, et al. (2006). "Patterns and predictors of mammography utilization among breast cancer survivors." Cancer 106(11): 2482-8.

[245] Fisher, E. R., B. Fisher, et al. (1984). "Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). XI. Bilateral breast cancer." Cancer 54(12): 3002-11.

[246]Hayes, D. F. (2007). "Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer." N Engl J Med 356(24): 2505-13.

[247] Schootman, M., D. B. Jeffe, et al. (2008). "Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients." Breast Cancer Res Treat 111(3): 489-96.

[248] Burstein, H. J. and E. P. Winer (2000). "Primary care for survivors of breast cancer." N Engl J Med 343(15): 1086-94.

[249] Stierer, M. and H. R. Rosen (1989). "Influence of early diagnosis on prognosis of recurrent breast cancer." Cancer 64(5): 1128-31.

[250] Jatoi, I., A. Tsimelzon, et al. (2005). "Hazard rates of recurrence following diagnosis of primary breast cancer." Breast Cancer Res Treat 89(2): 173-8.

[251] Kattlove, H. and R. J. Winn (2003). "Ongoing care of patients after primary treatment for their cancer." CA Cancer J Clin 53(3): 172-96.

[252] Grunfeld, E., S. Dhesy-Thind, et al. (2005). "Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update)." CMAJ 172(10): 1319-20.

[253] Brown, J. P. and R. G. Josse (2002). "2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada." CMAJ 167(10 Suppl): S1-34.

[254] Perez, E. A., R. G. Josse, et al. (2006). "Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17." J Clin Oncol 24(22): 3629-35.

[255] Hillner, B. E., J. N. Ingle, et al. (2003). "American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer." J Clin Oncol 21(21): 4042-57.

[256] Bundred, N. J., I. D. Campbell, et al. (2008). "Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results." Cancer 112(5): 1001-10.

[257] Ahles, T. A., A. J. Saykin, et al. (2002). "Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma." J Clin Oncol 20(2): 485-93.

[258] Gerber, B., A. Krause, et al. (2000). "Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound." J Clin Oncol 18(20): 3464-70.

[259] Khatcheressian, J. L., A. C. Wolff, et al. (2006). "American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting." J Clin Oncol 24(31): 5091-7.

[260] Col, N. F., L. K. Hirota, et al. (2001). "Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk." J Clin Oncol 19(8): 2357-63.

[261] O'Meara, E. S., M. A. Rossing, et al. (2001). "Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality." J Natl Cancer Inst 93(10): 754-62.

[262] Holmberg, L., O. E. Iversen, et al. (2008). "Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors." J Natl Cancer Inst 100(7): 475-82.

[263] Kenemans, P., N. J. Bundred, et al. (2009). "Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial." Lancet Oncol 10(2): 135-46.

[264] Recht, A., R. Gray, et al. (1999). "Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group." J Clin Oncol 17(6): 1689-700.

[265] Hayes, D. F. (2007). "Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer." N Engl J Med 356(24): 2505-13.

[266] Khatcheressian, J. L., A. C. Wolff, et al. (2006). "American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting." J Clin Oncol 24(31): 5091-7.

[267]Avraham, T., N. Clavin, et al. (2008). "Microsurgical breast reconstruction." Cancer J 14(4): 241-7.

[268] Beahm, E. and R. Walton (2007). "Revision in Autologous Breast Reconstruction: Principles and Approach." Clin Plastic Surg 24(2007): 139-62.

[269] Chevray, P. M. (2008). "Timing of breast reconstruction: immediate versus delayed." Cancer J 14(4): 223-9

[270] Cordeiro, P. G. and C. M. McCarthy (2006). "A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction." Plast Reconstr Surg 118(4): 832-9.

[271] Hunt, K. K., B. J. Baldwin, et al. (1997). "Feasibility of postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction." Ann Surg Oncol 4(5): 377-84.

ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- El médico especialista tratante Dr. .....
me ha explicado claramente mi enfermedad, el pronóstico y las posibilidades de tratamiento.

2.- Sé que debo realizarme una serie de exámenes: de sangre, radiografías, ecotomografías, entre otros, para el diagnóstico, tratamiento y el seguimiento de esta enfermedad.

3.- Se me ha explicado que seré tratado, según protocolo, con:
Cirugía, sí ..... no ....., Quimioterapia sí ..... no ....., Radioterapia sí ..... no ..... y ..... según el estadio o etapa de mi enfermedad.

4.- La cirugía tratará de eliminar el tumor canceroso, el que puede ser extirpado total o parcialmente. Para este procedimiento seré anestesiado general sí ..... no ....., regional sí ..... no .....
Puede provocar efectos secundarios, tales como dolor, hemorragia, infección.

5.- La Quimioterapia son medicamentos endovenosos u orales, anticancerosos, que tratan de controlar o curar mi enfermedad. Puede provocar efectos secundarios desagradables frecuentes y transitorios como: caída del cabello o vómitos y náuseas; otros efectos menos frecuentes, como úlceras bucales, anemia, infección, sangramiento; incluso ocasionalmente efectos graves como esterilidad y hasta la muerte.

6.- La radioterapia, consiste en la aplicación de radiación, que trata de disminuir, total o parcialmente el tumor.
Puede provocar efectos secundarios desagradables frecuentes y transitorios, como: mareos, lesión local de la piel y mucosas, alteración del gusto, náuseas, vómitos y diarrea. Otros efectos menos frecuentes, como úlceras bucales, anemia, molestias para orinar, y pérdida de la sensibilidad superficial.

7.- He comprendido que no todos los cánceres son curables en un 100% y que existe la posibilidad de recaída y también de no respuesta al tratamiento.

8.- Es posible que también requiera otro tipo de tratamientos, como transfusiones de sangre y/o plaquetas, antibióticos y otros.

9.- Sé que puedo sentir dolor, el que siempre se tratará y que puede ser aliviado total o parcialmente.

10.- Doy mi consentimiento para seguir el tratamiento y las recomendaciones del especialista y equipo de salud, sí ....., no .....
En caso de optar por seguir el tratamiento, el equipo de salud me informará de cualquier cambio y se compromete a contestar mis consultas.
Puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento. De no aceptar el tratamiento, o retirarme en el curso de él, declaro haber sido informada(o) de las posibles consecuencias para mi estado de salud y no perderé ninguno de los beneficios que tengo como paciente.

11.- Yo ....., declaro que he sido informado que tengo ..... , y que he leído con detención cada detalle de este documento y me han aclarado todas mis dudas.

12.- Nombre paciente ..... Firma .....
Nombre familiar (testigo)..... Firma .....
Médico Dr. ..... Firma .....

Fecha: .....