



Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama

Caja Costarricense de Seguro Social
Gerencia Médica
Dirección de Desarrollo de Servicios de Salud
Proyecto de Fortalecimiento Atención Integral del Cáncer
Área de Atención Integral a las Personas

2012



*“Escoger un camino significa abandonar otros.
Si pretendes recorrer todos los caminos posibles
acabarás no corriendo ninguno.”*

Pablo Coelho



<p>EQUIPO DE SOPORTE Y METODOLOGÍA:</p>	<p>Anggie Ramírez Morera, Coordinadora Metodológica, Médica, Área de Atención Integral a las Personas.</p> <p>Mario Tristán López, Desarrollador Metodológico, Director de la Fundación IHCAI - Central America & Caribbean Branch of the Iberoamerican Cochrane Centre.</p> <p>Hellen Porras Rojas, Médica, Área de Atención Integral a las Personas.</p> <p>Hugo Chacón Ramírez, Médico, Jefe del Área de Atención Integral a las Personas.</p> <p>Ileana Quirós Rojas, Médica, Área de Atención Integral a las Personas.</p> <p>Tatiana Mata Chacón, Médica, Área de Atención Integral a las Personas.</p> <p>Erika Solano Delgado, Psicóloga Clínica, Área de Atención Integral a las Personas.</p>
<p>VALIDADO POR COLABORADORES (AS)¹:</p>	<p>Adolfo Ortiz Barboza ^{In, PR}, Médico Salubrista, Epidemiólogo, Gerencia Médica.</p> <p>Alejandra Sánchez Alvarado ^{In, PR, SR}, Nutricionista, Hospital Calderón Guardia.</p> <p>Alejandra Venegas López ^{In, PR, SR, A}, Enfermera, Hospital México.</p> <p>Alejandro Blanco Saborío ^{PR, SR, P, A}, Oncólogo-Radioterapeuta, Hospital México.</p> <p>Alexander Bien Aimé Whitter ^{In, PR, SR}, Psicólogo, Área de Salud de Cartago.</p> <p>Alexander Blanco Valverde ^{In, PR, SR, P}, Cirujano General, Hospital México.</p> <p>Álvaro Peña Jiménez ^{SR, P}, Ginecólogo, Cirujano Senólogo, Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva.</p> <p>Álvaro Suárez Arias ^{In, PR}, Oncólogo-Radioterapeuta, Hospital México.</p> <p>Armando Cortés Ruiz ^{In, PR, SR}, Médico de Familia, Dirección de Compras.</p> <p>Bárbara Sagastume Guzmán ^{In, PR, SR}, Nutricionista, Hospital Blanco Cervantes.</p> <p>Carlos Arce Lara, ^{SR, P, A}, Líder Especialistas, Oncólogo Médico, Hospital San Juan de Dios.</p> <p>Carlos Eduardo Piedra Barrantes ^{In, PR, SR, P, A}, Médico de Familia, Clínica Moreno Cañas.</p> <p>Carmen Hine Renauld ^{In, PR, SR, P}, Médica General, Área de Salud Goicoechea 2.</p> <p>Carmen Lydia Solís Ortiz ^{In, PR, SR}, Psicóloga, Centro Nacional Control del Dolor y Cuidados Paliativos.</p> <p>Celso Jassid Cruz Gómez ^{In, PR, SR}, Psicólogo, Hospital San Juan de Dios.</p> <p>Cindy Vega Palavicini ^{In, PR, SR}, Médica General, Clínica Carlos Durán.</p> <p>Cristina Méndez Blanco ^{In, PR, SR}, Enfermera, Programa Enfermería Basada en Evidencia, UCR.</p> <p>Comité Central de Farmacoterapia, CCSS.</p> <p>Deydamia Fonseca Villalobos, ^{In, PR, SR, A}, Enfermera, Hospital Calderón Guardia.</p> <p>Denis Landaverde Recinos ^{In, PR, SR}, Líder Especialistas, Oncólogo Médico, Hospital México.</p> <p>Eduardo Sáenz Corrales ^{In, PR, SR, P, A}, Cirujano Oncólogo, Hospital Calderón Guardia.</p> <p>Elizabeth Hernández Clavera ^{In, PR, SR}, Enfermera Especialista Enfermería Oncológica, Hospital México.</p> <p>Eloisa Little Little ^{In, PR, SR, A}, Enfermera Especialista Enfermería Oncológica, Hospital calderón Guardia.</p>

¹ Se utilizaron las siguientes siglas en superíndice para indicar en qué parte del proceso participó cada colaborador(a): Inducción para participar en el consenso: **In** (noviembre y diciembre 2010; enero 2011). Primera Ronda de Consenso: **PR** (febrero, marzo, abril, mayo y junio 2011). Segunda Ronda de Consenso: **SR** (agosto, setiembre y octubre 2011). Validación Presencial: **P** (noviembre 2011). Taller de validación de la Calidad de Construcción por AGREE II: **B**. (enero 2012).

**VALIDADO POR
COLABORADORES
(AS):**

Erick Gutiérrez Peña ^{In, PR}, Médico Epidemiólogo, Residente de Oftalmología.
Ericka Ortiz López ^{In, PR, SR}, Enfermera, Hospital México.
Esteban Avendaño Fernández ^{In, PR}, Médico Salubrista, Hospital San Juan de Dios.
Fanny Castillo Lara ^{In, PR, SR}, Nutricionista, Hospital San Juan de Dios.
Geiner Jiménez Jiménez ^{In, PR, SR}, Oncólogo Médico, Hospital Calderón Guardia.
Hazel Achío Bogantes ^{In, PR, SR, P}, Médica General, Área de Salud Goicoechea 2.
Hazel Artavia Jiménez ^{In, PR, SR}, Médica General, Área de Salud Goicoechea 2.
Hermann Barquero Melchor ^{In, PR, SR, P}, Cirujano General, Hospital México.
Ileana González Herrera ^{In, PR, SR, P, A}, Oncóloga Médica, Hospital San Juan de Dios.
Ingrid Escalante Raventós ^{In, PR, SR}, Nutricionista, Hospital San Vicente de Paul.
Javier Barrientos González ^{In, PR}, Cirujano Oncólogo, Hospital Calderón Guardia.
Javier Rojas Elizondo ^{In, PR, SR}, Psicólogo, Centro Nacional Control del Dolor y Cuidados Paliativos.
Jessica Montoya Corrales ^{In, PR, SR, P}, Oncóloga-Radioterapeuta, Hospital México.
Jorge Chaves Porras ^{In, PR, SR}, Oncólogo Médico, Hospital México.
Julia Freer Vargas ^{PR}, Médica Epidemióloga, Hospital México.
Julia María Houed Rodríguez ^{In, PR, SR}, Psicóloga, Hospital México.
Lisbeth Cordero Méndez ^{In, PR, SR, P}, Oncóloga-Radioterapeuta, Hospital México.
Luis Aued Flores ^{In, PR, SR, P, A}, Cirujano Oncólogo, Hospital Calderon Guardia.
Luisa Abarca Picado ^{In, PR, SR}, Nutricionista, Hospital Calderón Guardia.
Marcela Leandro Ulloa ^{In, PR}, Médica Epidemióloga, Hospital San Rafael de Alajuela.
María de Paz Andrade Cueto ^{In, PR, SR, P, A}, Médica General, Clínica Carlos Durán.
María Hernández Lobo ^A, Psicóloga, Área de Salud Heredia Cubujuquí.
María Luisa Rebolledo García ^{In, PR, SR, A}, Psicóloga Oncóloga, Hospital México.
Marialourdes Borbón Sánchez ^{In, PR, SR}, Psicóloga, Área de Salud Heredia Cubujuquí.
Marianela Solís Alpizar ^{In, PR, SR, A}, Enfermera Especialista en Enfermería Oncológica, Hospital San Juan de Dios.
Marjorie Obando Elizondo ^{In, PR, SR, A}, Oncóloga Médica, Hospital México.
Marlene Agüero Arce ^{In, PR, SR}, Enfermera Especialista Enfermería Oncológica, Clínica Carlos Durán y UCR.
Mejdi Yodeiri Yodeiri, ^{SR, P}, Cirujano Oncólogo, Hospital san Juan de Dios.
Nadia Srur Rivero ^{In, PR, SR, A}, Ginecóloga Oncóloga, Hospital San Juan de Dios.
Nidia Morera Murillo ^{PR}, Médica epidemióloga, Área de Salud Heredia Cubujuqui.
Odiney Quiros Serrano ^{In, PR, SR}, Enfermera, Área de Atención Integral a las Persona.
Olga Marita Ugarte Ulate ^{In, PR, SR, P}, Médica de Familia, Clínica Moreno Cañas.

<p>VALIDADO POR COLABORADORES (AS)²:</p>	<p>Pablo Ordóñez Sequeira ^{In, PR, SR}, Oncólogo-Radioterapeuta, Hospital San Juan de Dios.</p> <p>Pedro González Morera ^{PR, SR}, Médico General, Área de Salud Goicoechea 2.</p> <p>Regina Velasco Dubón ^{In, PR, SR}, Nutricionista, Hospital Nacional de Niños.</p> <p>Reinaldo Alberto Perez Perez ^{In, PR, SR, A}, Enfermero especialista Enfermería Oncológica, Hospital San Juan de Dios.</p> <p>Ronald Badilla González ^{In, PR, SR, A}, Oncólogo Médico, Hospital Calderón Guardia.</p> <p>Silvia Villegas Méndez ^{In, PR, SR}, Cirujana General, Hospital México.</p> <p>Sócrates Vargas Naranjo ^{PR}, Médico Epidemiólogo, Comisión Técnica del Cáncer.</p> <p>Tatiana Barrantes Solís ^{PR}, Médica Epidemióloga, Hospital San Vicente de Paul.</p> <p>Vilma Spencer Nelson ^{In, PR, SR, A}, Enfermera, Hospital Calderón Guardia.</p> <p>Yancy Solano Chacón ^{PR, SR, A}, Psicóloga Clínica, Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva.</p> <p>Yolanda Eugenia Barboza Castro ^{In, PR, SR, A}, Nutricionista, Hospital México.</p>
<p>VALIDADO POR PACIENTES²:</p>	<p>Ana María Achío Méndez ^{TVR1, TVR2}, paciente de CA Mama.</p> <p>Aylin Baltodono Gutiérrez ^{TVR1, TVR2}, paciente de CA Mama.</p> <p>Carmen Méndez Lara ^{TVR1, TVR2}, paciente de CA Mama.</p> <p>Cintia Solano Cantillo ^{GD1}, ANASOVI, sobreviviente CA Mama.</p> <p>Gilda María Marín M. ^{TVR1, TVR2}, paciente de CA Mama.</p> <p>Ileana Ramos Villalobos ^{GD1, TVR1}, cuidadora.</p> <p>Ligia Rojas Rojas ^{GD1, GD2, TVR1, TVR2}, FUNDESO, sobreviviente de CA Mama.</p> <p>Marcia Vargas Marin ^{TVR1, TVR2}, paciente de CA Mama.</p> <p>María Elena Mora Vargas ^{GD1, GD2, TVR2}, sobreviviente de CA Mama.</p> <p>María Eugenia Sánchez Montero ^{TVR1}, paciente de CA Mama.</p> <p>María Hernández Lobo, Psicóloga, Área de Salud Heredia Cubujuquí.</p> <p>Maribel Rojas Bolaños ^{GD1}, paciente con CA Mama.</p> <p>Marta Kinderson Gutiérrez ^{TVR1, TVR2}, paciente de CA Mama.</p> <p>Rosalba Vega Murillo ^{TVR1, TVR2}, paciente de CA Mama.</p> <p>Seidy Araya Esquivel ^{GD1, GD2}, ANASOVI, sobreviviente CA Mama.</p> <p>Vera Cruz Chavarría ^{TVR1}, paciente de CA Mama.</p> <p>Xinia Rodríguez Escalante ^{GD1, GD2, TVR1, TVR2}, FUNDESO, sobreviviente de CA Mama.</p> <p>Yaneth Alfaro Bonilla ^{GD1}, sobreviviente de CA Mama.</p> <p>Zaray Vargas Fernández ^{GD1, GD2, TVR1, TVR2}, cuidadora.</p>

2 Se utilizaron las siguientes siglas en superíndice para indicar en qué parte del proceso participaron las pacientes: Grupos de Discusión 1era Sesión: **GD1** (4 de octubre 2010). Grupos de Discusión 2da: **GD2** (sesión 20 de octubre 2010). Taller de Validación de Recomendaciones GPC CA Mama: **TVR1** (5 de noviembre 2010). Taller de Validación de Recomendaciones GPC CA Mama: **TVR2** (18 de noviembre 2010).

REVISOR EXTERNO	Arturo Salazar, Jefe de Residentes de Medicina Interna-Pediatría, Wayne State University/ Detroit Medical Center, USA.
	Ignacio Marín, Presidente Red Iberoamericana de GPC, Fundación Enebro, ESPAÑA.
	Juan Carlos Vázquez Niebla, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Epidemiólogo Clínico, Investigador agregado, Instituto Nacional de Endocrinología, La Habana, Cuba, Central America & Caribbean Branch of the Iberoamerican Cochrane Centre.
	Lila Umaña Solís, Peditra Genetista Epidemióloga, Coordinadora del Centro de Registro de Enfermedades Congénitas del INCIENSA.
	María de la Paz Barboza Argüello, Peditra Epidemióloga, Centro de Registro de Enfermedades Congénitas del INCIENSA.
Romeo Humberto Montoya Acevedo, Médico Epidemiólogo, Consultor de Enfermedades Trasmisibles y no Trasmisibles, OPS/OMS Costa Rica.	
Ministerio de Salud Pública, mediante oficio DM-3182-2012 del 11 de mayo del 2012.	

AUTORIZADO POR:	<i>Dr. José Miguel Rojas Hidalgo</i>	Director de Desarrollo de Servicios de Salud - CCSS
APROBADO POR:	<i>Dra. Ileana Balmaceda Arias</i> Oficio # PE.17.697-12, del 18 de abril del 2012.	Presidenta Ejecutiva - CCSS

FECHA DE EMISIÓN:	2012
PRÓXIMA REVISIÓN:	2015

OBSERVACIONES:	<p>Agradecemos a:</p> <ul style="list-style-type: none"> -La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y a la Comisión Interinstitucional de Evaluación de Intervenciones para Cáncer de Mama (CEVICAMA) la ayuda recibida para la impresión de esta guía. -La Colaboración Técnica de la Fundación IHCAI and Central America & Spanish Caribbean Branch of the Iberoamerican Cochrane Centre and Cochrane Developing Countries Field. -Brian Alper Director Ejecutivo del comité editorial de Dynamed EBSCO Publishing Group. <p>La reproducción gratuita de este material, con fines educativos y sin fines de lucro, es permitida siempre y cuando se respete la propiedad intelectual del documento.</p> <p>No se permitirá la reproducción comercial del producto sin la autorización de la CCSS, de la Gerencia Médica y de las organizaciones participantes.</p> <p>Para facilitar la lectura y el acceso inmediato a las fuente de información de esta GPC, se han incluido las citas de referencias bibliográficas en el pie de página.</p> <p>Contacto para consultas: aramirez@ihcai.org, mtristan@ihcai.org.</p>
CITAR ESTE DOCUMENTO ASÍ:	<p>Ramírez-Morera, A., Tristan-López M., Landaverde-Recinos D., Arce-Lara C., (2012). <u>Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Cáncer de Mama</u>. San José: Costa Rica, CCSS.</p> <p>ISBN#: 978-9930-9469-0-9</p>

<p>El insumo fundamental de este documento fue desarrollado en el AAIP con la adaptación de los siguientes documentos:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Guía de Práctica Clínica Oncoguía de Cataluña (2008), España. • EBM Breast Cancer Guideline. ID: ebm00543 (025.023). Duodecim Medical Publications, (2009), Finlandia. • Guideline: Management of Breast Cancer in Women 84 SIGN (2007), Escocia. • Evidences Summaries Breast Cancer treatment DynaMed (2010). • Evidences Summaries Breast Cancer Duodecim Medical Publications (2010), Finlandia. • American Joint Committee on Cancer Staging Handbook. 7th Edition. (AJCC ,2010). • National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™ 2010). • Normas y Procedimientos para el tratamiento del Cáncer en Costa Rica (2010).
<p>Declaración de intereses:</p>
<p>Tanto el Grupo de Desarrollo como el Consejo Editorial de esta publicación declaran que no poseen conflicto de interés alguno. Todos los participantes llenaron un formulario de “Declaración de Intereses” los cuales fueron analizados para la participación en la construcción de esta GPC.</p>



RESUMEN	13
ABREVIATURAS	17
INTRODUCCIÓN	19
METODOLOGÍA.....	25
HERRAMIENTAS DE APLICABILIDAD	40
ALGORITMO 1. Tratamiento del cáncer de mama por estadio ,	40
ALGORITMO 2. Tratamiento posquirúrgico,	41
ALGORITMO 3. Quimioterapia primaria y cáncer de mama localmente avanzado,	42
ALGORITMO 4. Cáncer de mama estadio metastásico,	43
ALGORITMO 5. Radioterapia de cáncer de mama,	44
RESUMEN DE RECOMENDACIONES.....	45
Oncología Médica	45
Cirugía Oncológica	51
Radioterapia Oncológica	55
Medicina de Atención Primaria	59
Enfermería	60
Psicología	62
Nutrición	64
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL TRATAMIENTO DE CA MAMA.....	65
ESTADIFICACIÓN	65
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA: ESTADIOS I al III.....	72
• Tiempos de espera para el tratamiento quirúrgico.....	72
Carcinoma <i>in situ</i>	72
• Carcinoma lobulillar	72
• Carcinoma ductal <i>in situ</i>	74
Carcinoma infiltrante.....	78
• Tratamiento quirúrgico	78
1. Tratamiento conservador	78
2. Tumorectomía con técnicas oncoplásticas.....	80
3. Mastectomía	80
4. Cirugía de áreas ganglionares	81
Complicaciones posquirúrgicas:.....	86
• Tratamiento médico	88

1. Tratamiento primario	88
2. Tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado	91
3. Tratamiento adyuvante	94
• Radioterapia.....	100
1. Carcinoma ductal <i>in situ</i>	104
2. Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	105
3. Carcinoma micro-invasor e infiltrante.....	106
Riesgos de la radioterapia.....	111
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA EN ESTADIO IV	113
• Tratamiento hormonal	113
• Quimioterapia para cáncer de mama metastásico	116
• Tratamiento general.....	118
• Tratamiento en tumores con HER-2.....	121
• Tratamiento de determinadas localizaciones de la enfermedad diseminada	125
• Tratamiento no recomendado	128
RECIDIVAS.....	129
• Recidiva local	129
1. Recurrencia local después de un tratamiento conservador.....	129
2. Recurrencia local después de una mastectomía radical modificada.....	130
• Recidiva regional.....	131
• Recidiva general.....	131
SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE	131
Cáncer de mama y embarazo	136
Cáncer de mama y terapia de reemplazo hormonal	137
Cáncer de mama y apoyo psicológico	138
Cáncer de mama y consejo nutricional	143
Cáncer de mama y actividad física	144
ANEXOS	149
ANEXO #1: Evaluación de la Calidad de GPC. Instrumento AGREE II (versión reducida).....	149
ANEXO #2: Descripción y definición operativa de los indicadores.	151
Indicador N° 1: CIRUGÍA CONSERVADORA	151
Indicador N° 2: GANGLIO CENTINELA.....	152
Indicador N° 3 TRATAMIENTO GENERAL HORMONAL.....	153
Indicador N° 4 INTERVALO ENTRE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y POSQUIRÚRGICO.....	154
REFERENCIAS.....	155



Objetivos:

Proporcionar recomendaciones sobre la mejor opción terapéutica para el tratamiento y seguimiento de mujeres con cáncer de mama, con la finalidad de incrementar su sobrevivencia.

Incluir recomendaciones e indicaciones para mujeres con cáncer de mama en situaciones especiales como: embarazadas, en la pos-menopausia que utilizan terapia de reemplazo hormonal, aspectos nutricionales, actividad física y apoyo psicológico.

Población Diana:

Se contempla que las recomendaciones ofrecidas por esta Guía de Práctica Clínica (GPC) sean utilizadas en mujeres adultas diagnosticadas con cáncer de mama en estadios del I al IV.

Alcance (usuarios diana):

Esta GPC va dirigida a todo el personal de salud que ofrece tratamiento y seguimiento a mujeres con cáncer de mama, principalmente en los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Evidencias:

Se identificaron, entre los participantes de la construcción de la GPC, algunas circunstancias relacionadas (escenarios clínicos) al tratamiento de CA mama. Se formularon un total de 9 preguntas clínicas, las que fueron elaboradas con el sistema PICO (paciente, intervención, comparación y resultado). Todo esto con el fin de dirigir la búsqueda sistemática de la evidencia.

Preguntas Clínicas:

Se parte de la premisa que, para responder a las siguientes preguntas clínicas, se utilizó la mejor evidencia que existe en relación a:

1. ¿Cuál es la mejor opción terapéutica en mujeres con cáncer de mama en estadios I al III?
2. ¿Cuál es la mejor opción terapéutica en mujeres con enfermedad metastásica en estadio IV de cáncer de mama?
3. ¿Cuál es la mejor opción terapéutica en mujeres con recidiva local, regional y general de cáncer de mama?
4. ¿Cuál es el seguimiento que se le debe dar a una mujer que ha tenido cáncer de mama?
5. ¿Cuál es la mejor evidencia que existe sobre el tratamiento en mujeres embarazadas con cáncer de mama?
6. ¿Cuál es la mejor evidencia que existe sobre el tratamiento en mujeres con cáncer de mama en la posmenopausia que utilizan terapia de reemplazo hormonal?

7. ¿Cuál es la mejor evidencia que existe sobre el apoyo psicológico en mujeres con cáncer de mama?
8. ¿Cuál es la mejor evidencia que existe sobre consejo nutricional en mujeres con cáncer de mama?
9. ¿Cuál es la mejor evidencia que existe sobre la actividad física en mujeres con cáncer de mama?

La búsqueda de fuentes de GPC se realizó en: Guidelines International Network (GIN); Metabuscador en Salud Excelencia Clínica; The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); American Society of Clinical Oncology (ASCO); Nacional Guidelines Clearinghouse. Y GPC de los siguientes lugares: Finlandia, Nueva Zelanda, Canadá, Australia, Valencia, Cataluña y publicaciones Institucionales. Además, tanto la búsqueda de resúmenes de evidencia, como de revisiones sistemáticas y de meta-análisis, se realizó mediante estrategias específicas en Pubmed (gap de información de 2007-2011), Biblioteca Cochrane, Evidence in Health and Social Care (NHS Evidence), Base de Datos Dynamed y Base de Datos Duodecim Medical Publications. Después de revisar las GPC identificadas, se seleccionaron aquellas que respondían mejor a las preguntas clínicas planteadas y se evaluó la calidad de construcción por medio del Instrumento Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE II).

Para evaluar la calidad de la evidencia, la fuerza e importancia de las recomendaciones se utilizaron los criterios propuestos por el grupo Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

En total, se encontraron 1220 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 72 revisiones sistemáticas y 14 GPC relacionados con el tema. Después de revisar los estudios identificados, se seleccionaron aquellos que podrían responder mejor a las preguntas clínicas planteadas, en los que se evaluó la calidad de la evidencia que aportaban. Se seleccionaron 5 GPC y 114 artículos (estudios con distintos diseños) para completar la actualización de la información de las GPC adaptadas.

Los Criterios de Inclusión para la evidencia generada por la investigación en esta GPC fueron:

- 1- La evidencia que se desprende de las GPC seleccionadas, con su respectiva búsqueda de actualización de la misma.
- 2- Búsqueda de evidencia para las preguntas de clínicas que no fueron contempladas en las GPC seleccionadas.
- 3- Que fueran la mejor evidencia disponible y que en la clasificación GRADE, la calidad de evidencia fuera de Alta, Moderada o Baja.

Relevancia:

La incidencia del cáncer mama ha mostrado un incremento en sus tasas del 37% en el período comprendido entre 1995 y los últimos años en Costa Rica. Respecto a la edad, la tasa de incidencia se incrementa en forma importante a partir de los 50 años. Su distribución geográfica muestra una mayor concentración en el Valle Central. Este tipo de cáncer es el que ocasiona más muertes por todos los

tipos de cáncer en las mujeres, presentándose 288 defunciones para el año 2010. Las tasas más altas de mortalidad se han mantenido estables en los últimos diez años y son mayores en los grupos de edad más avanzada, manteniendo el mismo patrón geográfico que muestra su incidencia³.

Recomendaciones:

Las recomendaciones se realizaron siguiendo el sistema GRADE y tomando en consideración el balance entre beneficios y riesgos, valores, preferencias y costos del el tratamiento para el cáncer mama y la calidad de la evidencia científica disponible sobre dicho efecto. Se realizaron un total de 90 recomendaciones para los factores clínicos considerados de forma individual.

Validación:

Un grupo multidisciplinario de expertos validó las recomendaciones mediante el método RAND/UCLA: “Using the Appropriateness Method in Clinical Practice Guideline Development” (Delphi modificado)⁴, para llegar a consenso. Para la primera ronda, se obtuvo un consenso absoluto⁵ para las recomendaciones entre el rango de 37% y 91%, para las diferentes disciplinas. Para la segunda ronda, se obtuvo un consenso absoluto para las recomendaciones entre el rango de 75% y 92%, para las diferentes disciplinas. En la reunión presencial, para las 90 recomendaciones, se obtuvo un resultado del 97% aprobadas en consenso absoluto y 3% en consenso por mayoría⁶.

Evaluación:

Se evaluó la calidad de construcción metodológica de esta GPC mediante el instrumento AGREE II. El resultado para el AGREE II de los evaluadores internos (19 participantes) fue en el: dominio 1: alcance y objetivos 94%, dominio 2: participación de los implicados 97%, dominio 3: rigor de la elaboración 97%, dominio 4: claridad y presentación 94%, dominio 5 aplicabilidad 92%, dominio 6: independencia editorial 89%, para una puntuación de Evaluación Global en 93,61%.

El resultado obtenido de los evaluadores externos fue en el: dominio 1: alcance y objetivos 96%, dominio 2: participación de los implicados 95% dominio 3: rigor de la elaboración 96%, dominio 4: claridad y presentación 95%, dominio 5 aplicabilidad 93%, dominio 6: independencia editorial 100%, para una puntuación de Evaluación Global en 96%. De acuerdo al criterio internacional de que una GPC debe obtener un valor mayor de 60% en cada dominio del instrumento AGREEII, los resultados descritos muestran que ésta GPC es adecuada para su uso.

³ Tomado de: Ortiz, A. Normas y Procedimientos para el Tratamiento del Cáncer en Costa Rica. Actualización 2009. EPIDEMIOLOGÍA. Situación Actual del Cáncer en Costa Rica y Tamizaje. Adaptado de INEC-Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Unidad Seguimiento de Indicadores de Salud, Registro Nacional de tumores 2012.

⁴ Tomado de: Fitch K., Bernstein S., Aguilar M. Et al. (2001). The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND Europe. Consultado el 06, 01, 2010 en http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf

⁵ Entendiéndose “consenso absoluto” cuando el 100% de los colaboradores evaluaron la recomendación en la escala como apropiada (valores de 7 al 9).

^w Entendiéndose “consenso por mayoría” cuando sólo un colaborador del grupo evaluó la recomendación en la escala como no apropiada o dudosa (valores de 1 al 6).

Declaración de Intereses:

Los colaboradores son un grupo de trabajo multidisciplinario nombrado por el “Consejo de Oncología de Institucional”. Esta GPC no ha contado con patrocinadores comerciales. Los autores, colaboradores, miembros del panel de expertos y revisores externos declaran no tener conflictos de intereses que pudieran modificar consciente o inconscientemente los juicios que se emiten en esta GPC.

En lo referente al tratamiento farmacológico oncológico se realizaron modificaciones en el contenido de la GPC sugeridas por el Comité Central de Farmacoterapia, ente asesor de la Gerencia Médica de la CCSS.

ABREVIATURAS



Abreviatura	Significado
A - CMF	Ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo luego de una antraciclina.
A→T	Administración secuencial.
AAIP	Área de Atención Integral a las Personas.
AGREE	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation.
aPTD	Porcentaje promedio de la dosis total.
aRDI	Promedio de intensidad de dosis relativa.
ASCO	American Society of Clinical Oncology.
AT	Administración concomitante.
BV	Bevacizumab.
CA	Cáncer.
CAF	Ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracil.
CGPC	Consenso de Guías de Práctica Clínica.
cGy	Centi-Gray (unidad de radiación).
CMF	Ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo.
CMFT	Ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo y tamoxifeno.
Co#	Comentario.
Cr#	Criterio.
D	Docetaxel.
DCIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
DIEP	Colgajos microquirúrgicos de vasos perforantes.
DOR	Duración media de la respuesta.
E	Consenso de Expertos.
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.
ECA	Ensayos Clínicos Aleatorizados.
EORTC	Estudio European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
ER	Receptor estrógenos.
FDA	Food and Drug Administration.
FISH	Hibridización por fluorescencia <i>in situ</i> .
G	Gemcitabina.
GIN	Guidelines International Network.
GPC	Guía de Práctica Clínica.
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
GT	Gemcitabina más paclitaxel.
Gy	Gray (unidad de radiación).
HAD	The Hospital Anxiety and Depression.
HER2	Receptor de Factor de crecimiento humano 2.
HR	Hazard radio.
IC	Intervalo de confianza.
IHC	Inmunohistoquímica.

Abreviatura	Significado
LCIS	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> .
LH-RH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante.
LVEF	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.
MFT	Metotrexate, fluorouracilo y tamoxifeno.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network.
NHS	Evidence in Health and Social Care.
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence.
NNH	Número necesario para hacer daño.
NNT	Número necesario a tratar.
NR-#	No Recomendación y número respectivo.
NSABP	Grupo Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.
OR	Odds Ratio.
OS	Sobrevida general.
PAAF	Punción – aspiración por aguja fina.
PET	Tomografía por emisión de positrones.
PFS	Sobrevida libre de progresión.
PICO	Paciente, intervención, comparación y resultado.
PL	Placebo.
PLD	Doxorubicina liposomal pegilada.
PMRT	Radioterapia posmastectomía.
R #	Recomendación y número respectivo.
RA	Riesgo absoluto.
RAND	Nombre de corporación sin fines de lucro que desarrolló primera versión del método en 1980 (Using the Appropriateness Method in Clinical Practice Guideline Development).
RM	Resonancia magnética.
RR	Riesgo relativo.
RS	Revisión sistemática.
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
SMD	Desviación estándar.
SMM	Sintimammography.
TAC	Tomografía computarizada.
TRAM	Colgajo del músculo recto abdominal.
TTF	Tiempo medio para falla del tratamiento.
TTP	Tiempo para progresión.
UCLA	University of California, Los Angeles.
US	Ultrasonido.
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular.
vs	Versus.



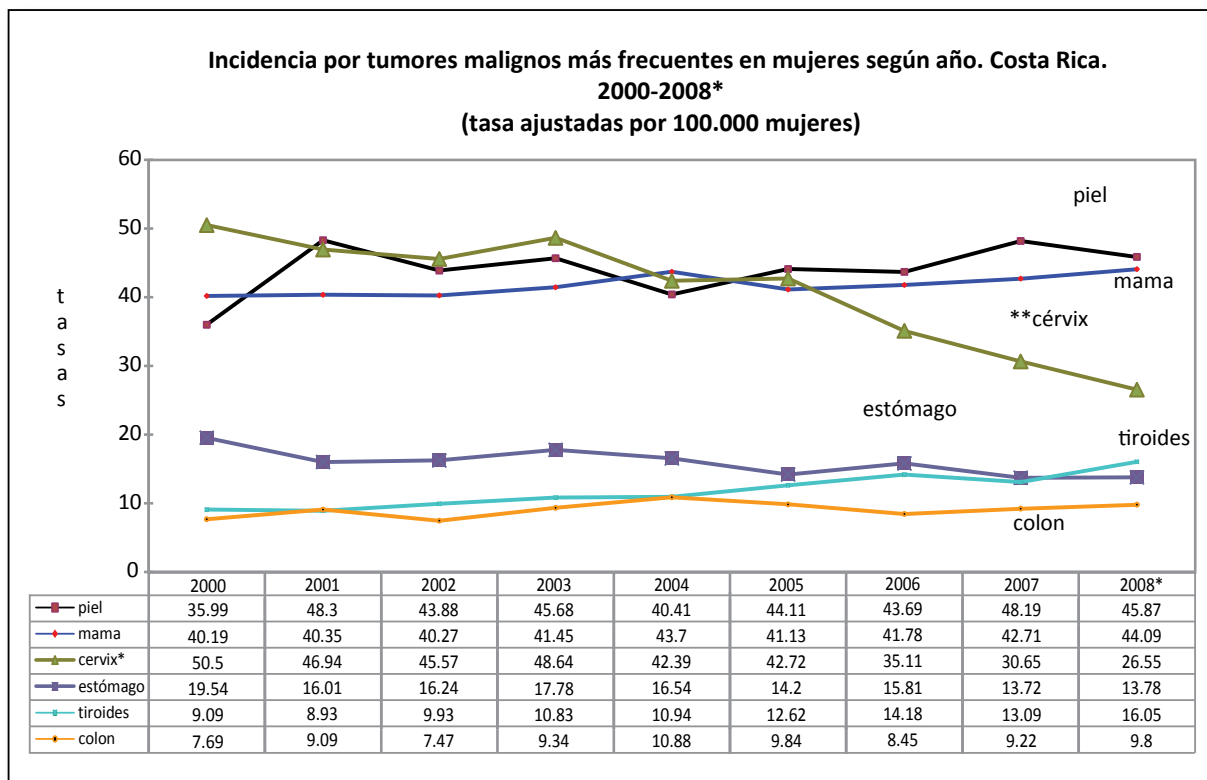
Situación del Cáncer de Mama en Costa Rica

Incidencia

En el ámbito nacional, según los datos disponibles del Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud, en el año 2008 en Costa Rica se registra un total de 9.652 casos nuevos de cáncer, de los cuales el sexo femenino presenta el mayor porcentaje con un 51,95 %.

Con respecto al tipo de cáncer hubo un total de 288 defunciones por cáncer de mama, que corresponde a un 15,45% del total de muertes por cáncer en mujeres. El grupo de edad con mayor porcentaje es el de 50 y más años, con 229 para un 79,5% del total de muertes por esta causa.

De acuerdo a la incidencia durante el período 2000-2008, el primer lugar en el año 2008 lo ocupa el cáncer de piel con una tasa ajustada de 45,87 por 100.000 mujeres, seguido por el de mama con una tasa ajustada de 44,09 y, en tercer lugar, el de cérvix (incluye *in situ* e invasor) con 26,55.

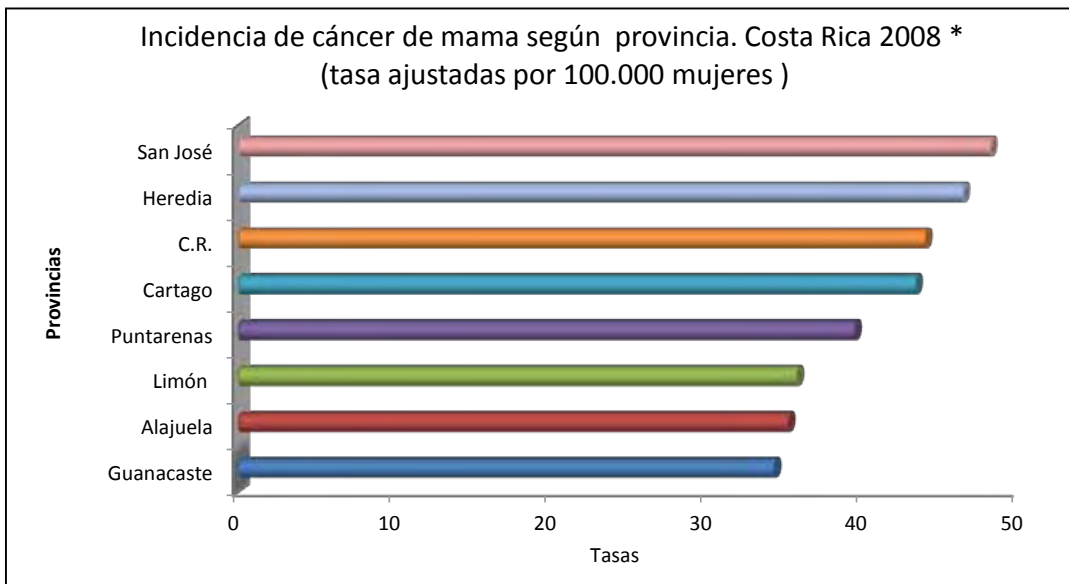


*cifras preliminares

** Incluye *in situ* e invasor

Fuente: Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de Tumores.

Con respecto a la distribución geográfica en el año 2008 del cáncer de mama, la provincia de San José tiene la tasa ajustada más alta, 48,26 por 100.000 mujeres, le sigue Heredia con 46,51 y en tercer lugar Cartago con 43,47. La provincia con la tasa menor es Guanacaste con 34,40 por 100.000 mujeres.

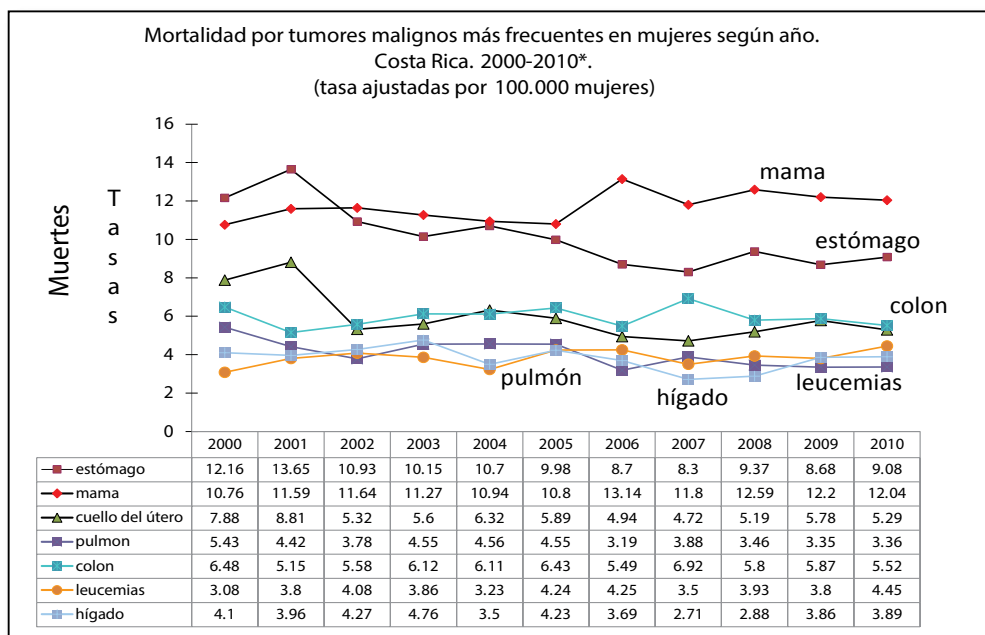


*cifras preliminares.

Fuente: Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de Tumores.

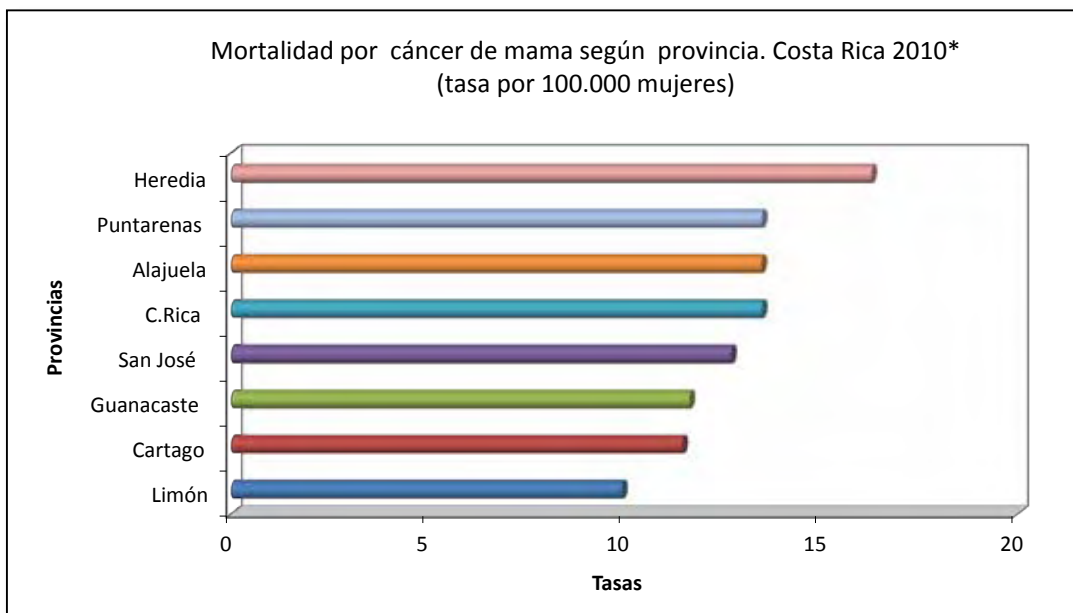
Mortalidad

En cuanto a la mortalidad por cáncer en el año 2010 en mujeres, el primer lugar le corresponde al cáncer de mama, con una tasa ajustada de 12,04 y con un total de 288 defunciones. Esto corresponde a un 15,45% del total de muertes por cáncer en mujeres.



Fuente: INEC-Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de Tumores.

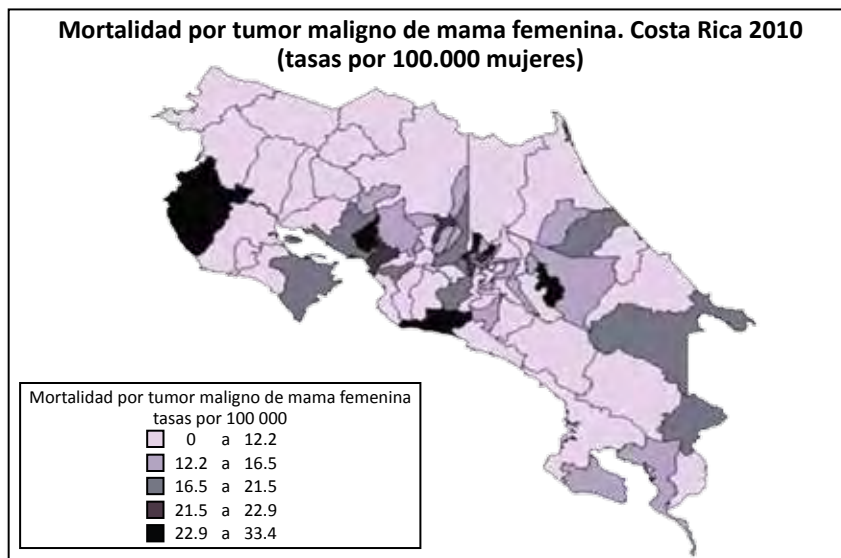
El grupo de edad con mayor porcentaje es el de 50 y más años con 229 muertes para un 79,5% del total de muertes por esta causa. Al analizar la distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de mama, llama la atención que Heredia tiene una incidencia por debajo de la nacional y presenta la tasa de mortalidad ajustada más elevada, así mismo pasa con la provincia de Alajuela. Por lo tanto se hace necesario investigar cuáles son los posibles factores que influyen en este comportamiento. La provincia con menor tasa fue la de Limón con 9,93.



*cifras preliminares.

Fuente: INEC-Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de tumores.

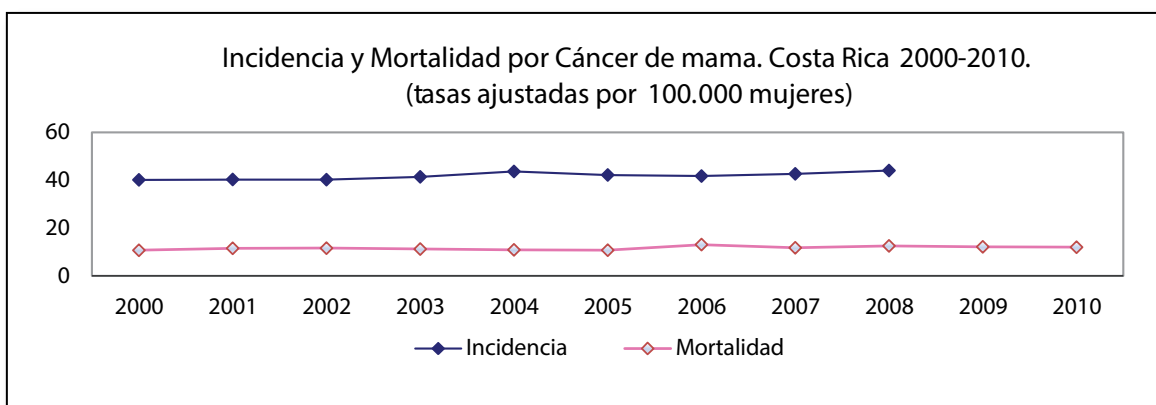
Seguidamente se presenta el mapa que refleja el área geográfica de la mortalidad por cáncer de mama en el año 2010.



*cifras preliminares

Fuente: INEC-Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de tumores.

A continuación se presenta una comparación entre incidencia y mortalidad por cáncer de mama durante el período del 2000 al 2010, donde se muestra que el cáncer de mama en los últimos 3 años ha tenido una tendencia similar en cuanto a la mortalidad y la incidencia en los últimos años con una tendencia creciente, lo cual se refleja en el siguiente gráfico:



Fuente: INEC-Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de tumores.

En cuanto a la incidencia por grupos de edad en el 2008, el grupo que tiene la tasa más alta es el de 65 a 69 años, con una tasa de 197,52 por cada 100.000 mujeres. Cabe destacar que el 80,53% de los casos son mayores de 45 años.

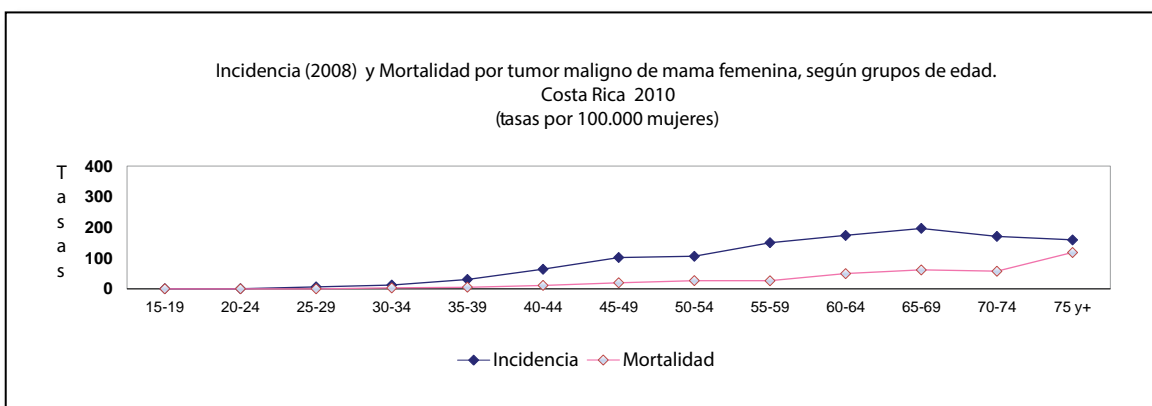
Con respecto a la mortalidad la tasa más alta es la de 75 y más años con una tasa de 118,31 por cada 100.000 mujeres. El 89,58% de las muertes corresponden a mujeres de 45 y más años.

INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR TUMOR MALIGNO DE MAMA FEMENINA, SEGÚN GRUPOS DE EDAD COSTA RICA, 2008 Y 2010 RESPECTIVAMENTE (tasas por 100,000 mujeres)

GRUPO DE EDAD	INCIDENCIA 2008		MORTALIDAD 2010	
	N°	Tasa	N°	Tasa
TOTAL	945	43,10	288	12,80
0-4	0	0,00	0	0,00
5-9	0	0,00	0	0,00
10-14	0	0,00	0	0,00
15-19	1	0,47	0	0,00
20-24	1	0,48	0	0,00
25-29	12	6,33	0	0,00
30-34	20	12,22	5	2,85
35-39	46	30,58	8	5,25
40-44	98	63,71	17	11,08
45-49	143	102,03	29	19,66
50-54	120	105,96	33	26,65

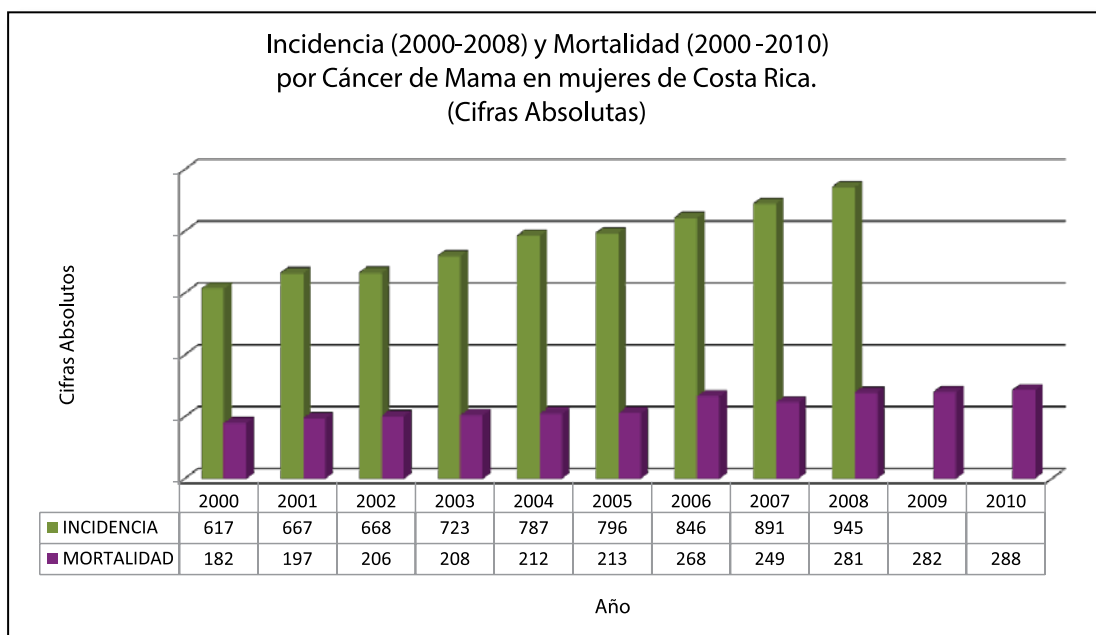
GRUPO DE EDAD	INCIDENCIA 2008		MORTALIDAD 2010	
	N°	Tasa	N°	Tasa
55-59	129	150,35	25	26,17
60-64	110	173,94	35	49,41
65-69	94	197,52	32	61,44
70-74	64	170,91	23	57,18
75+	101	159,32	81	118,31
Desconocido	6	0,00	0	0,00

Fuente: INEC-Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de tumores.



Fuente: INEC-Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Registro Nacional de tumores.

Al analizar los resultados en cifras absolutas, una aproximación útil para los investigadores, como se observa en el siguiente gráfico:



Fuente: INEC-Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Unidad Seguimiento de Indicadores de Salud, Registro Nacional de tumores.

Observamos que la incidencia de cáncer de mama ha presentando un crecimiento constante, observándose para el 2000 la existencia de 617 casos y llegando al 2008 a 945. En cuanto a la mortalidad, ésta ha permanecido constante en los últimos años, presentándose en el 2008 la cantidad de 281 defunciones y en el 2010 sucedieron 288. Es importante destacar que en el cambio del periodo entre el 2005 y 2006 hubo un aumento notable en la mortalidad por cáncer de mama, lo que se podría asociar a la detección tardía del cáncer de mama descrita por el Dr. Laurens Niëns y Dra. Blanca Hidalgo en su estudio “Costos y efectos de diversos tratamientos del cáncer de mama en Costa Rica, 2009”⁷.

Egresos Hospitalarios

En cuanto a cáncer de mama en el año 2010 se registraron un total de 1121 egresos hospitalarios en la CCSS. El grupo de edad que presenta el mayor porcentaje de egresos es el de 35 a 64 años con 678 egresos para un 60,48% del total.

Los principales factores de riesgo descritos en el cáncer de mama están relacionados con factores hormonales y reproductivos, además de los factores ligados al sexo, la edad y los antecedentes familiares. Se estima que entre un 15 y un 20% de los nuevos casos de cáncer de mama presentarán agregación familiar y que entre un 5 y un 10% pueden estar relacionados con la herencia de predisposición genética. El descubrimiento de genes relacionados con el cáncer ha permitido identificar a los individuos portadores de una predisposición hereditaria al cáncer, individualizar su riesgo, promover conductas de prevención y hacer una criba individualizada para conseguir una detección precoz⁸.

Formatos de uso de la GPC

La GPC tiene 3 presentaciones: 1) GPC Completa, 2) GPC de Bolsillo y 3) Guía para Pacientes con Cáncer de Mama. Todas disponibles en soporte papel y en formato electrónico.

En el formato de bolsillo se presentan los algoritmos de tratamiento por estadio de enfermedad y una tabla resumen de las recomendaciones. Para evitar simplificar en exceso la toma de decisión en una paciente concreta, se recomienda que, al menos en la primera consulta de la GPC para el tratamiento de cáncer de mama, se lea la metodología de elaboración y la síntesis de la evidencia científica, para cada una de las circunstancias clínicas con las referencias bibliográficas.

⁷ Tomado de Niëns L., Hidalgo B., et al, (2009). Presentación Taller Nacional de cáncer de mama: Costos y efectos de diversos tratamientos del cáncer de mama en Costa Rica. Artículo no publicado.

⁸ Tomado de: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. (Actualizada 2008). Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña: Oncoguía de mama. Barcelona, España. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2897/oncoguia2008mama.pdf>



Para realizar la siguiente GPC se siguió:

- La metodología planteada en el Manual Metodológico de construcción de GPC del AAIP⁹, de GPC basadas en evidencia, el cual se fundamenta en la propuesta de la colaboración de ADAPTE¹⁰, que fue modificada como se describe más adelante.
- El método y la terminología de GRADE para la graduación de la calidad de la evidencia y la elaboración y graduación de la fuerza de las recomendaciones¹¹.

En ésta GPC se han evaluado e incluido las evidencias científicas actualizadas disponibles sobre el tratamiento para el cáncer de mama.

Descripción de uso modificado del Método ADAPTE

Para la elaboración de la GPC se utilizó la adaptación de una serie de pautas cuidadosamente seleccionados, para un desarrollo más eficiente.

Este proceso fue introducido por primera vez por la Colaboración ADAPTE, un grupo que también trató que el desarrollo de las GPC fuera más eficiente y, por lo tanto, más accesible para las organizaciones con recursos limitados. La metodología se basa principalmente en el método ADAPTE, que se resume en la siguiente tabla:

Tabla: Resumen del proceso ADAPTE¹²

Fases	Tareas
Inicio	1.1: Preparación para el proceso de adaptación.
Adaptación	2.1: Definir las preguntas clínicas.
	2.2: Búsqueda y selección de GPC.
	2.3: Evaluación de la calidad de las GPC.
	2.4: Decidir y seleccionar.
	2.5: Propuesta borrador de la GPC.
Finalización	3.1: Revisión externa.
	3.2: Plan de actualización.
	3.3: Producción final de la GPC.

⁹ Tomado de: Ramírez-Morera A., Tristan M., (2009). Manual Metodológico de construcción de GPC del AAIP. CCSS

¹⁰ Tomado de: The ADAPTE Collaboration (1999). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Guidelines International Network. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.g-i-n.net>.

¹¹ Tomado de: Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R. et al. (2008). GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ. 2008 May 3;336 (7651):995-8. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2364804/>

¹² Adaptado de: The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0 . Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.g-i-n.net>.

Nuestro método propone mejorar aún más este proceso de adaptación mediante la modificación de los pasos clave o herramientas descritas por ADAPTE.

Identificación de circunstancias médicas potencialmente relacionadas con el tratamiento de CA de MAMA

Se identificaron por consenso, entre los participantes de la construcción de la GPC, un total de 360 escenarios clínicos¹³ que habitualmente se consideran relacionados con el tratamiento para el cáncer de mama, incluyendo factores constitucionales, hábitos, estilos de vida e intervenciones terapéuticas.

Para hacer la revisión bibliográfica menos ambigua, las 360 circunstancias fueron incluidas en un total de 9 preguntas clínicas elaboradas con el sistema PICO (paciente, intervención, comparación y resultado) reflejando las situaciones en las que deciden los clínicos.

Preguntas Clínicas

Se parte de la premisa que, para responder a las siguientes preguntas clínicas, se utilizará la mejor evidencia que exista en relación a:

1. ¿Cuál es la mejor opción terapéutica en mujeres con cáncer de mama en estadios I al III?
2. ¿Cuál es la mejor opción terapéutica en mujeres con enfermedad metastásica en estadio IV de cáncer de mama?
3. ¿Cuál es la mejor opción terapéutica en mujeres con recidiva local, regional y general de cáncer de mama?
4. ¿Cuál es el seguimiento que se le debe dar a una mujer que ha tenido cáncer de mama?
5. ¿Cuál es la mejor evidencia que existe sobre el tratamiento en mujeres embarazadas con cáncer de mama?
6. ¿Cuál es la mejor evidencia que existe sobre el tratamiento en mujeres con cáncer de mama en la posmenopausia que utilizan terapia de reemplazo hormonal?
7. ¿Cuál es la mejor evidencia que existe sobre el apoyo psicológico en mujeres con cáncer de mama?
8. ¿Cuál es la mejor evidencia que existe sobre consejo nutricional en mujeres con cáncer de mama?
9. ¿Cuál es la mejor evidencia que existe sobre la actividad física en mujeres con cáncer de mama?

La primera modificación al método de ADAPTE es en relación al Paso 12: Evaluación de la actualización de la información de la GPC dentro del apartado 2.3: Evaluar las tareas de la caja de herramientas de ADAPTE¹⁴, que es el paso que describe la forma de manejar las GPC que no están actualizadas. ADAPTE recomienda varias maneras de actualizar fuentes antiguas: consultar a expertos en el campo, en contacto con el desarrollador de referencia, buscando los sitios web que proporcionen la fecha de

¹³ Tomado de: Trip Database (2010). Breast Cancer Clinical Questions. Consultado en 06, 10, 2010 en <http://www.tripdatabase.com/search?criteria=breast+cancer+clinical+questions&sort=r&categoryid=2>

¹⁴ Tomado de: The ADAPTE Collaboration (1999). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Guidelines International Network. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.g-i-n.net>.

actualización de la información, o la comprobación de nuevas evidencias o cambios de orientación en las alertas publicadas por organismos de control, tales como la Federal Drug Agency (FDA). Dado que ADAPTE no estandariza el uso de estos métodos, la variabilidad entre ellos podría afectar negativamente a la representación de la evolución reciente de la literatura.

Por otra parte, la evaluación integral de las fuentes recomendadas puede requerir recursos considerables. En respuesta, se compararon los resúmenes de evidencia de DynaMed y EBM a una previa búsqueda en PubMed de artículos relacionados con el tratamiento del cáncer de mama primario. Se encontró que en estos resúmenes se expone ampliamente el estado actual de la investigación. La calidad y amplitud de estos resúmenes fue significativa y garantiza su uso para el proceso de actualización. Al utilizar estas dos fuentes para identificar los estudios que tienen un impacto significativo sobre la atención clínica, se evitó una intensa revisión sistemática de la literatura a través de PubMed. La estandarización del proceso de actualización ahorró importantes recursos y mantuvo, al mismo tiempo, un alto estándar de calidad. Después de demostrar la viabilidad de nuestro método, hemos sido capaces de iniciar la adaptación formal. De acuerdo con el método ADAPTE, el primer paso era delimitar los criterios de búsqueda, lo que realizamos tal y como se expone a continuación.

Búsqueda Sistemática de la Bibliografía:

La búsqueda de fuentes de GPC se realizó en: Guidelines International Network (GIN); Metabuscador en Salud Excelencia Clínica; The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); American Society of Clinical Oncology (ASCO); National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN). American Joint Committee on Cancer Staging Handbook, 7th Edition. (AJCC); Nacional Guidelines Clearinghouse, GPC de los siguientes lugares: Finlandia, Nueva Zelanda, Canadá, Australia, Valencia, Cataluña y publicaciones Institucionales.

Además, la búsqueda de resúmenes de evidencia, revisiones sistemáticas y meta-análisis, se realizó mediante estrategias específicas en Pubmed (gap de información de 2007-2011), Biblioteca Cochrane, Evidence in Health and Social Care (NHS Evidence), Base de Datos Dynamed y Base de Datos Duodecim Medical Publications.

Después de revisar las GPC identificadas, se seleccionaron aquellas que respondían mejor a las preguntas clínicas planteadas y se evaluó la calidad de construcción por medio del Instrumento AGREE II, fueron seleccionadas aquellas que obtuvieron más de 80%.(adecuadas para su uso).

La estrategia común para la búsqueda sobre tratamiento para cáncer de mama tuvo la siguiente redacción: *Search: (((breast[tiab]) AND ((cancer[tiab]) OR (oncolog*[tiab])))) AND (survival[tiab]) AND ((treatment[tiab]) AND (stage[tiab]))) AND (systematic review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal]).*

Los Criterios de Inclusión para la evidencia generada por la investigación en esta GPC fueron:

- 1- La evidencia que se desprende de las GPC seleccionadas con su respectiva búsqueda de actualización de la misma.
- 2- Búsqueda de evidencia para las preguntas de clínicas que no fueron contempladas en la GPC seleccionadas.
- 3- Que fueran la mejor evidencia disponible y que en la clasificación GRADE la calidad de evidencia fuera de Alta, Moderada o Baja.

Análisis Crítico de la Bibliografía

En total se encontraron 1220 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y 72 revisiones sistemáticas (RS), relacionados con el tema y 14 GPC. Después de revisar los estudios identificados, se seleccionaron aquellos que podrían responder a las preguntas clínicas planteadas, en los que se evaluó la calidad de la evidencia que aportaban. Se utilizó un umbral del 80% en el instrumento AGRE II calculado por cuatro evaluadores para seleccionar 5 GPC, en la que la base de la adaptación fue la GPC en cáncer de mama de Cataluña: “Oncoguía de mama, actualización 2008”¹⁵ y la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹⁶. Además, se incluyeron 114 artículos para obtener la brecha de actualización de la información para crear los cuerpos de evidencia. Es importante aclararle al lector de ésta GPC, que la información que no presenta cita bibliográfica corresponde al documento base de Cataluña recién citado.

Con las GPC base seleccionadas, se implementó nuestra modificación del Método ADAPTE mediante la evaluación de cada pregunta clínica y compararlos con los resúmenes de evidencia de DynaMed y el EBM. Buscamos una coherencia de los estudios citados entre cada fuente. Las variaciones encontradas fueron identificadas mediante aquellos estudios que no fueron incluidos por nuestras GPC base, pero que tenían un efecto potencial para darle respuesta a nuestras preguntas clínicas.

Este método no sólo permite la validación de las GPC de origen, sino también muestra cuál información de las preguntas clínicas deben actualizarse. DynaMed, en particular, actualiza sus resúmenes de evidencia sobre una base mensual, siendo un recurso específico para identificar los estudios recientes¹⁷. Cabe mencionar que un estudio reciente publicado por la BMJ concluye que DynaMed es la publicación online dirigida a la atención inmediata del paciente con el mejor nivel de actualización¹⁸.

Además, para resolver la brecha de tiempo entre la evidencia incluida en la GPC adaptadas, y la fecha de publicación de la última actualización de DynaMed, se realizaron búsquedas avanzadas en Medline según correspondiera para responder a nuestras preguntas clínicas.

¹⁵ Tomado de: Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. (Actualizada 2008). Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña: Oncoguía de mama. Barcelona, España. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2897/oncoguia2008mama.pdf>

¹⁶ Tomado de: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2005). SIGN 84: Management of breast cancer in women, a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. Consultado en 07, 10, 2010 en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>

¹⁷ Tomado de: DynaMed (2010). Evidences Summaries Breast Cancer treatment. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

¹⁸ Tomado de: Banzi R., Cinquini M., Liberati A., et al. (2011). Speed of updating online evidence based point of care summaries: prospective cohort analysis. BMJ. 2011;343:d5856 doi: 10.1136/bmj.d5856. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179203/>

La utilización de este enfoque sistemático para la actualización de los cuerpos de evidencia es más eficiente, comparado con el proceso clásico de búsqueda de la evidencia, al tiempo que garantiza la calidad, consistencia y estandarización de este componente.

Síntesis y Ponderación de las Evidencias

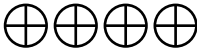
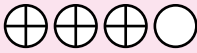
Para cada una de las preguntas PICO de investigación, se identificó y sintetizó el conocimiento aportado por los estudios evaluados, considerando en cada caso la fuerza de la evidencia que lo apoya. Cuando existía más de una publicación sobre el mismo aspecto, se valoró lo siguiente:

- El conjunto de las evidencias individuales en su sentido y magnitud para la situación en estudio (consistencia de resultados).
- Las limitaciones de la calidad.
- La aplicabilidad al tipo de pacientes.



Para evaluar la calidad de los estudios se utilizó el sistema GRADE, con la evaluación de la evidencia científica según el diseño de los estudios y su adecuación para responder a cada tipo de preguntas. Además, se valoró como “calidad alta” los ensayos clínicos aleatorizados y como “calidad baja” los observacionales. No obstante, en el caso de los ECA, se utilizaron cinco aspectos que pueden disminuir la calidad [limitaciones de diseño (riesgo de sesgo), inconsistencia de resultados, aplicabilidad de la evidencia, imprecisión de resultados, sesgo de publicación] y en el caso de los observacionales se utilizaron tres circunstancias que la pueden aumentarla (gran magnitud de efecto, relación dosis respuesta, ajuste o descarte de posibles confusores). Para facilidad del lector en identificar el cuerpo de la evidencia, ésta se incluye en la parte superior de cada recomendación en un tono vino, con su respectiva ponderación.

Niveles de Evidencia GRADE¹⁹

Los niveles de evidencia utilizados en esta GPC son los propuestos por el grupo GRADE y se muestran a continuación:

Calidad de Evidencia	Definición
<p>Alta</p> 	<p>Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación de efecto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varios estudios de alta calidad con resultados consistentes. • En casos calificados: un estudio multicéntrico grande de alta calidad.
<p>Moderada</p> 	<p>Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación de efecto estimado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un estudio de alta calidad. • Varios estudios con alguna limitación de calidad.

¹⁹ Tomado de: Author: Editors (2008). The evidence summary database of EBM Guidelines. Article ID: ebm01006 (001.003). The Finnish Medical Society Duodecim. Consultado en 06, 01, 2010 en http://ebmg.wiley.com/ebmg/ltk.naytaartikkeli?p_artikkeli%3Deb&PRD_TEMPLATE=ebmg.

<p>Baja</p> 	<p>Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación de efecto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uno o más estudios con limitaciones severas.
<p>Muy Baja</p> 	<p>Cualquier estimación de efecto es incierto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por lo general basada en la opinión de expertos. • Solo con resultados de evidencias indirectas. • Uno o más estudios con muchas limitaciones severas.

Elaboración y Graduación de la Fuerza de las Recomendaciones

Las recomendaciones para cada circunstancia se elaboraron según un método explícito basado en el sistema GRADE. Se utilizó la siguiente tabla para la redacción de las recomendaciones de acuerdo a la calidad de la evidencia:

Tabla de expresiones usadas cuando se establece la evidencia de una acción clínica²⁰.

	Nivel Alta	Nivel Moderada	Nivel Baja	Nivel Muy Baja
Efectiva ... es efectiva ... son las más efectivas		Parece ser efectiva	Podría ser efectiva	Podría ser efectiva aunque no hay prueba demostrada en ECA
Algún efecto		... Parece tener algún efecto ...Parece tener más efecto que...	Puede tener efectos limitados	Parece tener efecto limitado aunque no hay prueba demostrada en ECA
Efecto similar		... ambas parecen ser efectivas ...	Pueden ser ambas efectivas...	... parece tener efecto similar ... aunque no hay prueba demostrada en ECA
No efecto		...Parece no tener efectividad	... probablemente no es efectiva ... probablemente no tiene efecto ...	Parece no tener efecto aunque no hay prueba demostrada en ECA
Dañino		...Parece ser dañino..	Podría ser dañino...	Parece ser dañino... aunque no hay prueba demostrada en ECA
Tiene efectos secundarios importantes		Parece presentar efectos secundarios...	Podría presentar efectos secundarios	Parece presentar efectos secundarios, aunque no hay prueba demostrada en ECA

²⁰ Tomado de Author: Editors (2008). *EBM Guidelines evidence summaries: Levels of Evidence GRADE*. Article ID: ebm01006 (001.003). The Finnish Medical Society Duodecim. Consultado el 06, 01, 2010 en http://ebmg.wiley.com/ebmg/ltk.naytaartikkeli?p_artikkeli%3Deb&PRD_TEMPLATE=ebmg.

Se graduó la fuerza de las recomendaciones en dos categorías: recomendaciones fuertes y recomendaciones débiles; a favor o en contra. Esta graduación se realizó por medio de un consenso de expertos con la metodología de RAND/UCLA: “Using the Appropriateness Method in Clinical Practice Guideline Development” (Delphi modificado)²¹.

Se tomó en cuenta los siguientes factores para la graduación de las recomendaciones²²:

Balance entre beneficios y riesgos: se tomó en cuenta el riesgo basal de la población a la que va dirigida la GPC, y el efecto tanto en términos relativos como absolutos.

Calidad de la evidencia científica: es necesario conocer la certidumbre sobre la estimación del efecto observado. Si la calidad de la evidencia científica no es alta, a pesar de que la magnitud sea importante, disminuye la confianza y por tanto la fuerza con la que se da una recomendación.

Valores y preferencias: la incertidumbre sobre los valores y preferencias de la población diana, a la cual va dirigida la GPC, es otro de los factores que ha tenido en cuenta.

Costos: los costos, a diferencia de otras variables de resultado, son mucho más variables en el tiempo, en distintas áreas geográficas y en función de diversas implicaciones.

Presentación de la calidad de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones: se utilizó la forma de tablas donde se indica la escala de la graduación utilizada en las recomendaciones a los usuarios de las GPC.

Identificación del Consenso de los Expertos de las Recomendaciones

El objetivo fue detectar el consenso existente entre los expertos sobre el tratamiento para cáncer de mama. El proceso de consenso se desarrolló con el método RAND/UCLA: “Using the Appropriateness Method in Clinical Practice Guideline Development” (Delphi modificado)²³. Los expertos calificaron las indicaciones del procedimiento en dos ocasiones en un proceso de doble ronda. En la primera y segunda ronda cada experto, por separado, dio su calificación a cada indicación. Para la tercera ronda lo hicieron de nuevo²⁴, pero esta vez ya reunidos con un moderador (experimentado en el uso del método RAND/UCLA y conocedor de la evidencia utilizada). A lo largo de la reunión se discutieron las calificaciones dadas a las recomendaciones a evaluar, haciendo énfasis en las áreas de desacuerdo, dando lugar, si ello fuera preciso, a cambios en la lista original de definiciones o indicaciones (efecto interacción).

²¹ Tomado de: Fitch K., Bernstein S., Aguilar M. Et al. (2001). The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND Europe. Consultado el 06, 01, 2010 en http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf

²² Tomado y adaptado de: Alonso, P., Rotaecche, R., Etxeberria, A. (2007). Formulación de recomendaciones en Capítulo #7. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. España. Consultado el 10, 23, 2008 en: <http://www.guiasalud.es/manual/general/copyright.html>

²³ Tomado de: Fitch K., Bernstein S., Aguilar M. Et al. (2001). The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND Europe. Consultado el 06, 01, 2010 en http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf

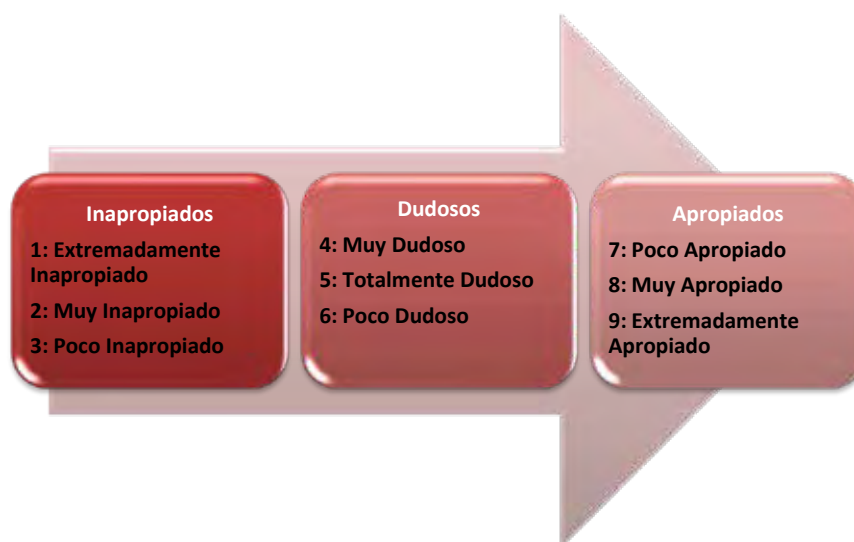
²⁴ Se realizó una tercera ronda en modalidad de reunión presencial en los grupos de colaboradores que no obtuvieron consenso absoluto o por mayoría en las recomendaciones, los cuales fueron los grupos de las disciplinas de: Oncología Médica, Cirugía Médica, Radioterapia Oncológica y Médicos de Atención primaria; para todas las demás disciplinas no fue necesario realizar una reunión presencial.

Tras la discusión, se volvió a calificar individualmente cada indicación (efecto salvaguardar la libertad del experto). En ningún momento se trató de forzar el acuerdo, sino de discernir si las discrepancias en las calificaciones se deben bien a discrepancia clínica real sobre la indicación o bien a cansancio o mala interpretación (desacuerdo artefactado).

Cada indicación fue finalmente clasificada como apropiada, dudosa o inapropiada, de acuerdo con la media de las calificaciones emitidas por los expertos y el nivel de desacuerdo entre estos.

Los pasos para la ejecución del panel fueron los siguientes:

- A) Selección del panel de expertos. Los 72 expertos fueron seleccionados por su interés en el tratamiento para el cáncer de mama, procurando un espectro amplio que representara todas las especialidades relacionadas y los diversos tipos de práctica clínica. El panel fue seleccionado por el líder de los especialistas y se compuso de 9 médicos oncólogos, 9 cirujanos oncólogos, 9 radioterapeutas, 9 enfermeros, 9 nutricionista, 9 psicólogos y 9 médicos generales o médicos de familia. A cada experto se le realizó una inducción de forma individual, donde se le explicó la metodología utilizada en el proceso de construcción de la GPC, y su participación en el proceso de obtener consenso en las recomendaciones.
- B) Para la primera y segunda ronda²⁵ de calificación por los expertos, cada uno dispuso de la revisión bibliográfica (evidencia) de las indicaciones del tratamiento de cáncer de mama. Los expertos calificaron las indicaciones sobre una escala de 9 a 1, según los factores para la graduación de las recomendaciones citadas anteriormente. Una puntuación de 9 implica considerar muy apropiada la indicación (recomendación) propuesta. Una puntuación de 1 implica considerar muy inapropiada la indicación. La escala completa utilizada se muestra a continuación:



²⁵ La primera y segunda Ronda se realizó de forma anónima por medio del llenado de un formulario con preguntas cerradas dirigidas a evaluar cada recomendación, individualizado por disciplina y en modalidad online.

- c) La evaluación del consenso. Con las calificaciones de los 64 expertos (total que participó en las diferentes etapas del proceso, no concluyeron 8 especialistas), según la ubicación, se registró la adecuación del tratamiento para cáncer de mama para cada indicación. Se consideró como apropiada si el 100% de los colaboradores (as) situó su calificación en el rango de 7 a 9 de la escala, lo que se llamó consenso absoluto. Por el contrario, si la recomendación recibió una calificación por alguno de los colaboradores (as) entre el rango de 4 a 6 fue considerada como dudosa. Entre 1 y 3 como inapropiada y se denominó consenso por mayoría. En los casos en que fue más de un colaborador (a) que evaluaron entre el rango de 1 a 6 la recomendación, se consideró como más de una persona discrepando. Todas las recomendaciones de la primera ronda que no fueron aprobadas por consenso absoluto fueron sometidas a una segunda ronda y de ser preciso a una tercera ronda (reunión presencial).

El resultado de la evaluación del grupo de expertos multidisciplinarios que validó las recomendaciones mediante el método RAND/UCLA (Delphi modificado)²⁶, fue: para la primera ronda el consenso absoluto²⁷ para las recomendaciones estuvo en el rango de 37% y 91% para las diferentes disciplinas. Para la segunda Ronda se obtuvo un consenso absoluto para las recomendaciones entre el rango de 75% y 92%, para las diferentes disciplinas. En la reunión presencial se obtuvo, para el total de las 90 recomendaciones, un resultado del 97% aprobadas en consenso absoluto y 3% en consenso por mayoría²⁸.

Representación de la Calidad de la Evidencia Científica y de la Fuerza de las Recomendaciones²⁹

Al finalizar el proceso de consenso, cada recomendación obtuvo la fuerza de acuerdo a la siguiente escala:

Calidad de la evidencia científica	Ejemplos
Alta	Meta-análisis de ECA's o RS, Revisiones Sistemáticas (RS) de ECA y Estudio Clínico Aleatorizado (ECA)
Moderada	Revisiones Sistemáticas de estudios de Cohorte.
Baja	Estudios Observacionales: transversales.
Muy baja	Otro Tipo de Estudios
Consenso de Expertos (E)	Consensos por Expertos. Se indica cuando el 100% de los colaboradores validaron como apropiada la recomendación.
Consenso de Guías de Práctica Clínica (CGPC).	Consensos incluidos por GPC anteriores.

²⁶ Tomado de: Fitch K., Bernstein S., Aguilar M. Et al. (2001). The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND Europe. Consultado el 06, 01, 2010 en http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf

²⁷ Entendiéndose consenso absoluto cuando el 100% de los colaboradores evaluaron la recomendación en la escala como apropiada (valores de 7 al 9).

²⁸ Entendiéndose consenso por mayoría cuando sólo un colaborador del grupo, evaluó la recomendación en la escala como no apropiada o dudosa (valores de 1 al 6).

²⁹ Modificado de Author: Editors (2008). EBM Guidelines evidence summaries: Leves of Evidence GRADE. Article ID: ebm01006 (001.003). The Finnish Medical Society Duodecim. Consultado el 06, 01, 2010 en http://ebmg.wiley.com/ebmg/ltk.naytaartikkeli?p_artikkeli%3Deb&PRD_TEMPLATE=ebmg.

Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte a favor de utilizar una intervención	1↑
Recomendación débil a favor de utilizar una intervención	2↑
Recomendación débil en contra de utilizar una intervención	2↓
Recomendación fuerte en contra de utilizar una intervención	1↓

En esta GPC la evidencia en la que se respalda cada recomendación, así como su graduación, se muestra en una letra de menor tamaño que el texto y con color vino, para facilitar al lector su reconocimiento. El orden de la información es, en los casos que corresponda, de la siguiente manera: la evidencia, seguido de algún comentario específico sobre el tema y su respectiva recomendación.

Implicación de las Pacientes en la GPC: metodología cualitativa por medio de la técnica de grupos focales y de discusión.

El proceso de Implicación de Pacientes en esta GPC se desarrolló utilizando la modalidad de consulta del borrador de la misma. La consulta de las preguntas clínicas (el tema global que incluiría la GPC) y posteriormente el borrador, tuvo el objetivo de asegurar que los criterios y las experiencias de las pacientes y/o mujeres facilitadoras de grupos de apoyo de mujeres con cáncer de mama, fueran incluidos en el trabajo del Grupo Desarrollador de la GPC.

El perfil de las mujeres participantes fue el siguiente: mujeres con cáncer mama, ya sea en tratamiento o en remisión; sin restricción por edad; que deseen y se comprometan a participar en el proceso; se incluyen además los cuidadores(as) o profesionales que hayan trabajado en grupos de mujeres con cáncer de mama.

El contacto de las mujeres que participaron en este proceso fue por medio de las siguientes organizaciones:

- Fundación FUNDESO.
- Fundación ANASOVI.
- Grupo de Apoyo de Mujeres Mastectomizadas del Hospital de las Mujeres Adolfo Carit.
- Grupo de Pacientes Mastectomizadas del Hospital San Vicente de Paul de Heredia.

Este proceso de Implicación de Pacientes se llevó a cabo en dos etapas.

Una primera etapa donde se utilizó la metodología de grupos focales³⁰, con un grupo de pacientes y mujeres facilitadoras de grupos de apoyo de mujeres con cáncer de mama, que se realizó con el fin de

³⁰ Los grupos focales son una forma de entrevista grupal que hace énfasis en la comunicación entre los participantes, con el fin de generar información. (...) los grupos focales explícitamente usan la interacción del grupo como parte de la metodología. (Jenny Kitzinger. *Education and Debate: Qualitative Research: Introducing focus groups*. BMJ 1995;311:299-302).

explorar de forma abierta el aprendizaje de las mismas en todo el proceso de su enfermedad, y conocer sus dudas, temores, vivencias, necesidades, etc. En esta sesión de grupo focal, participaron nueve mujeres (7 pacientes y 2 facilitadoras de grupos de apoyo) y tuvo una duración aproximada de 2 horas y media. La información obtenida, se utilizó para definir las recomendaciones de esta GPC que serían presentadas posteriormente a las participantes. Se seleccionaron un total de 23 recomendaciones para ser presentadas a las mujeres participantes.

En la segunda etapa, se realizaron dos sesiones de grupos de discusión³¹, donde se presentaron las recomendaciones con el fin de conocer la percepción de las pacientes y facilitadoras de grupos de apoyo, en relación con cada una de las recomendaciones seleccionadas. Cada sesión tuvo una duración de 2 horas aproximadamente. En la primera sesión se contó con la participación de 13 mujeres (11 pacientes y 2 facilitadoras de grupos de apoyo), y se realizó una explicación sencilla acerca de la Medicina Basada en Evidencia, Guías de Práctica Clínica, implicación de pacientes, fuerza de las recomendaciones, entre otros. En esta primera sesión, las mujeres revisaron y comentaron 10 de las recomendaciones. En la segunda sesión participaron 11 mujeres (10 pacientes y una facilitadora de grupo de apoyo), y se revisaron las 13 recomendaciones restantes. En ambas sesiones, las mujeres fueron subdivididas, al azar, en dos grupos. A cada grupo se le presentaron las recomendaciones por escrito, las participantes las revisaron, comentaron, y anotaron sus percepciones y sugerencias en relación a cada una de las recomendaciones. Seguidamente, se analizaron los comentarios de las participantes y fueron incorporados a esta GPC debajo de cada recomendación evaluada en tono morado. La lista de participantes se muestra en la contraportada de esta GPC.

Evaluación de construcción de la GPC:

Se evaluó la calidad de construcción metodológica de ésta GPC mediante el instrumento AGREE II. El resultado para el AGREE II de los evaluadores internos de la institución (19 participantes) fue en el: dominio 1: alcance y objetivos 94%, dominio 2: participación de los implicados 97%, dominio 3: rigor de la elaboración 97%, dominio 4: claridad y presentación 94%, dominio 5 aplicabilidad 92%, dominio 6: independencia editorial 89%, para una puntuación de Evaluación Global en 93,61%.

El resultado obtenido de los evaluadores externos de la institución fue en el: dominio 1: alcance y objetivos 96%, dominio 2: participación de los implicados 95% dominio 3: rigor de la elaboración 96%, dominio 4: claridad y presentación 95%, dominio 5 aplicabilidad 93%, dominio 6: independencia editorial 100%, para una puntuación de Evaluación Global en 96%.

De acuerdo al criterio internacional de que una GPC debe obtener un valor mayor de 60% en cada dominio en el instrumento AGREEII, los resultados descritos muestran que ésta GPC es adecuada para su uso.

³¹ Es una técnica no directiva que tiene por finalidad la producción controlada de un discurso por parte de un grupo de sujetos que son reunidos, durante un espacio de tiempo limitado, a fin de debatir sobre determinado tópico, propuesto por el entrevistador. (Javier Gil Flores. La metodología de la investigación mediante grupos de discusión. Departamento didáctica y organización escolar y M.I.D.E. Universidad de Sevilla. Páginas 200-201)

Actualización:

Se estima que la vigencia de esta GPC sea de 3 años o un periodo menor, si aparecen evidencias relevantes que modifiquen el grado de la recomendación del tratamiento para cáncer de mama. Tales evidencias se identificarán por medio de sistemas de “push and pull” de la evidencia científica disponible, a los cuales tienen acceso los desarrolladores de ésta GPC. Este proceso se realizará mediante la revisión de la nueva información disponible que responda a las preguntas clínicas. En la versión electrónica se incluye un buzón de sugerencias, para que los usuarios de la GPC puedan aportar evidencias para actualizarla. La actualización será responsabilidad del Proyecto de Fortalecimiento Atención Integral del Cáncer.

Aplicabilidad:

Se les recuerda que todos los medicamentos a utilizarse en el tratamiento de cáncer de mama se encuentran bajo la política de medicamentos de la CCSS. Por lo tanto se recomienda utilizarla última Lista Oficial de Medicamentos (LOM) actualizada a la hora de prescribir.

Así mismo, se les recuerda que todo medicamento, suplemento nutricional o intervención de otra índole posee efectos secundarios los cuales deben ser discutidos de forma individual (relación paciente y profesional de salud).

La información sobre factores facilitadores y barreras ha sido documentada en el Plan Acción Contra el Cáncer, desarrollado por Grupo Proyecto de Fortalecimiento Atención Integral del Cáncer, avalado por las autoridades institucionales en marzo del 2008.

Factores facilitadores para la aplicación:

La atención de pacientes con cáncer en Costa Rica se caracteriza por el trabajo en red, aprovechando que los hospitales nacionales han ido desarrollando servicios con diferentes grados de especialización y estableciendo acciones coordinadas con la finalidad de brindar el mejor cuidado médico a sus pacientes, indistintamente de su lugar de procedencia³².

La Caja Costarricense de Seguro Social, a nivel operativo, está estructurada en tres niveles de atención. El Primer Nivel de Atención cuenta con más de 900 Equipos Básicos de Atención Integral en Salud (EBAIS), cuya labor incluye la promoción, prevención y sospecha diagnóstica de cáncer de mama. A este nivel, en caso de sospecha de cáncer de mama, la paciente es referida al Segundo o Tercer Nivel de Atención para su confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento.

El Segundo Nivel de Atención está conformado por más de 24 establecimientos entre clínicas metropolitanas, hospitales periféricos y hospitales regionales, cuya función incluye la detección temprana del cáncer de mama.

³² Tomado de: CCSS (2008). Plan Acción Contra el Cáncer. Editorial Caja Costarricense de Seguro Social, marzo 2008. San José Costa Rica.

El Tercer Nivel de Atención incluye hospitales nacionales generales y hospitales especializados, es así que el Hospital México ha desarrollado un Centro de Radioterapia de alta complejidad que incluye: acelerador lineal, braquiterapia de alta tasa y dos equipos para cobaltoterapia. Así mismo, dispone de servicios de medicina nuclear y de quimioterapia, unidades que se encuentran al servicio de toda la población del país.

El Hospital Calderón Guardia, por su parte, dispone de un Servicio de Oncología con cirugía oncológica y quimioterapia que, a pesar de sus grandes limitaciones (el servicio perdió camas con el incendio del hospital), presta servicio a todo el país con 17 camas dedicadas a la cirugía oncológica.

El Hospital San Juan de Dios ha desarrollado, también con limitaciones importantes, un Servicio de Radioterapia que cuenta con una unidad de cobalto y dispone de un Servicio de Medicina Nuclear altamente desarrollado. Su Servicio de Oncología es el más grande del país con un total de 95 camas dedicadas a la atención de pacientes con cáncer, actualmente todas en funcionamiento.

De esta manera, la Red Oncológica Nacional dispone actualmente en los hospitales nacionales de un total de 145 camas para la atención de pacientes con cáncer.

Estas unidades especializadas, que cuentan con personal altamente capacitado y en las cuales el país ha invertido recursos importantes, son parte indisoluble de la Red Oncológica Nacional. Hay planes para fortalecer esta red en los próximos años. En la actualidad, la CCSS visualiza una Red Oncológica Nacional como una red de servicios de salud, con unidades altamente especializadas y con tecnología médica de punta, ubicados en los diferentes hospitales nacionales y regionales del país. Esto permitirá acercar los servicios a los pacientes y brindar una atención de la más alta calidad a aquellos que sufren de esta enfermedad. Todos los nodos de esta red tendrán responsabilidad de mantener una coordinación estrecha con todo el sistema y, además, son responsables de brindar atención a toda la población del país³³.

Adicionalmente, la institución tiene formalizado un grupo técnico responsable en lo que se ha denominado: “Proyecto de Fortalecimiento Atención Integral del Cáncer”. Su objetivo, en términos generales, es el de identificar, coordinar e implementar acciones tendientes a garantizar la atención oportuna de la población portadora de cáncer.

Barreras para la aplicación:

- 1- Insuficiencia a nivel institucional y nacional de la consolidación de un Sistema Nacional de Información sobre Cáncer.
- 2- Acceso oportuno a la GPC al momento de la atención clínica.
- 3- Influencia de factores externos al momento del tratamiento combinado en los servicios públicos y privados, y la influencia de las compañías farmacéuticas.
- 4- Resistencia a la aceptación de las recomendaciones clínicas generadas por la GPC por parte de algunos clínicos y entidades reguladoras.

³³ Ídem; 2008

La institución aún tiene pendiente la construcción y puesta en funcionamiento del Centro Nacional de Diagnóstico Temprano y Estadaje del Cáncer. Concebida como una dependencia de la Red Oncológica Nacional que dará apoyo a los hospitales nacionales, regionales y periféricos. Así como también los Centros Regionales de Diagnóstico Temprano del Cáncer, mismos que serán ubicados en hospitales regionales de la CCSS, el propósito de estos centros es brindar a los hospitales regionales la capacidad resolutoria necesaria para diagnóstico por imágenes³⁴.

Consejos y/o herramientas:

La GPC tiene 3 presentaciones: 1) GPC Completa, 2) GPC de Bolsillo y 3) Guía para Pacientes con Cáncer de Mama. Todas disponibles en soporte papel y en formato electrónico, todo ello con el fin facilitar la disseminación e implementación mediante materiales adicionales.

La GPC incorpora algoritmos de tratamiento por estadio de enfermedad y una tabla resumen de las recomendaciones, ello con el fin de facilitar a personal de atención la comprensión y aplicación de las recomendaciones. Se incluyen 5 algoritmos:

- ALGORITMO 1. Tratamiento del cáncer de mama por estadio.
- ALGORITMO 2. Tratamiento pos-quirúrgico.
- ALGORITMO 3. Quimioterapia primaria y cáncer de mama localmente avanzado.
- ALGORITMO 4. Cáncer de mama estadio metastásico
- ALGORITMO 5. Radioterapia de cáncer de mama. Los cuales se hará una versión tipo poster para ser colocado en los centros de atención.

En el formato de bolsillo se presentan los algoritmos de tratamiento por estadio de enfermedad y un resumen de las recomendaciones. La intención de esta herramienta es contar con una versión de la GPC abreviada de consulta rápida y facilitar la distribución masiva.

Para evitar simplificar en exceso la toma de decisión en una paciente concreta, se recomienda que al menos en la primera consulta de la GPC para el tratamiento de cáncer de mama se lea la metodología de elaboración y la síntesis de la evidencia científica, para cada una de las circunstancias clínicas con las referencias bibliográficas.

Posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones:

- A fin de garantizar la disponibilidad de los medicamentos necesarios para la atención de estas pacientes, la institución cuenta con el Comité Central de Farmacoterapia, instancia en la cual se puede gestionar la inclusión de nuevos fármacos a la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) mediante procedimientos pre-establecidos.
- En lo que se refiere a radioterapia, por medio del Grupo Proyecto de Fortalecimiento Atención Integral del Cáncer la institución ha identificado y programado los requerimientos nacionales de equipamiento y recurso humano necesario para atender la demanda proyectada al año 2020.

³⁴ Ídem; 2008

- Se tiene programada la creación de Clínicas de Mama en hospitales regionales y clínicas metropolitanas, así como la adquisición de mamógrafos convencionales para la red oncológica nacional (hospitales y áreas de salud) y la creación del Centro de Referencia y Capacitación en Mamografía del H. Calderón Guardia.
- Costo de la Atención del Cáncer en la CCSS. Durante el 2007 la CCSS invirtió más de ¢40.000 millones en la atención especializada en estos pacientes, cifra que no incorpora las acciones de prevención y detección temprana en las 947 sedes de los EBAIS y en las 104 áreas de salud del país. Durante este período, 11.212 habitantes se internaron en los hospitales de la CCSS para ser tratados por cáncer. Cada día salieron de los hospitales de esta institución 30 pacientes y en cada uno de ellos se invirtió un promedio de ¢1.312.445. También en el 2007 se ofrecieron 62.348 consultas especializadas para pacientes con cáncer con un costo de 1.419.248.909 colones; se realizaron 71.661 mamografías con un costo de 1.692.202.854 colones y 303.339 biopsias con un costo de 6.241.031.898 colones³⁵.
- Costo en medicamentos. Los médicos de la CCSS disponen para el tratamiento del cáncer de 32 medicamentos en el cuadro básico de la Caja, cuyo costo es un 8,5% del total de inversión de esta institución en el rubro de los medicamentos por año³⁶.

NOTA: los datos de costos a nivel institucional se recaban en la unidad denominada Sub-Área de Costos Hospitalarios de la Gerencia Financiera. Esta unidad es la fuente especializada y oficial a nivel de la CCSS para el procesamiento y suministro de este tipo de información.

Implementación:

El equipo del Proyecto de Fortalecimiento Atención Integral del Cáncer realizará la implementación institucional de esta GPC. Se recomienda realizar una adaptación local que tenga en cuenta la frecuencia de los procesos, las barreras a la introducción de las recomendaciones, los recursos, la opinión de los pacientes y el costo de la implementación. El proceso de adaptación debe seguir una estrategia individualizada en cada lugar, siendo recomendable constituir grupos de implementación interdisciplinarios de personal de salud que trabaje con mujeres en tratamiento y seguimiento por cáncer de mama. Siempre que sea posible, se deberá contar con la opinión de los pacientes.

Monitorización y/o auditoría:

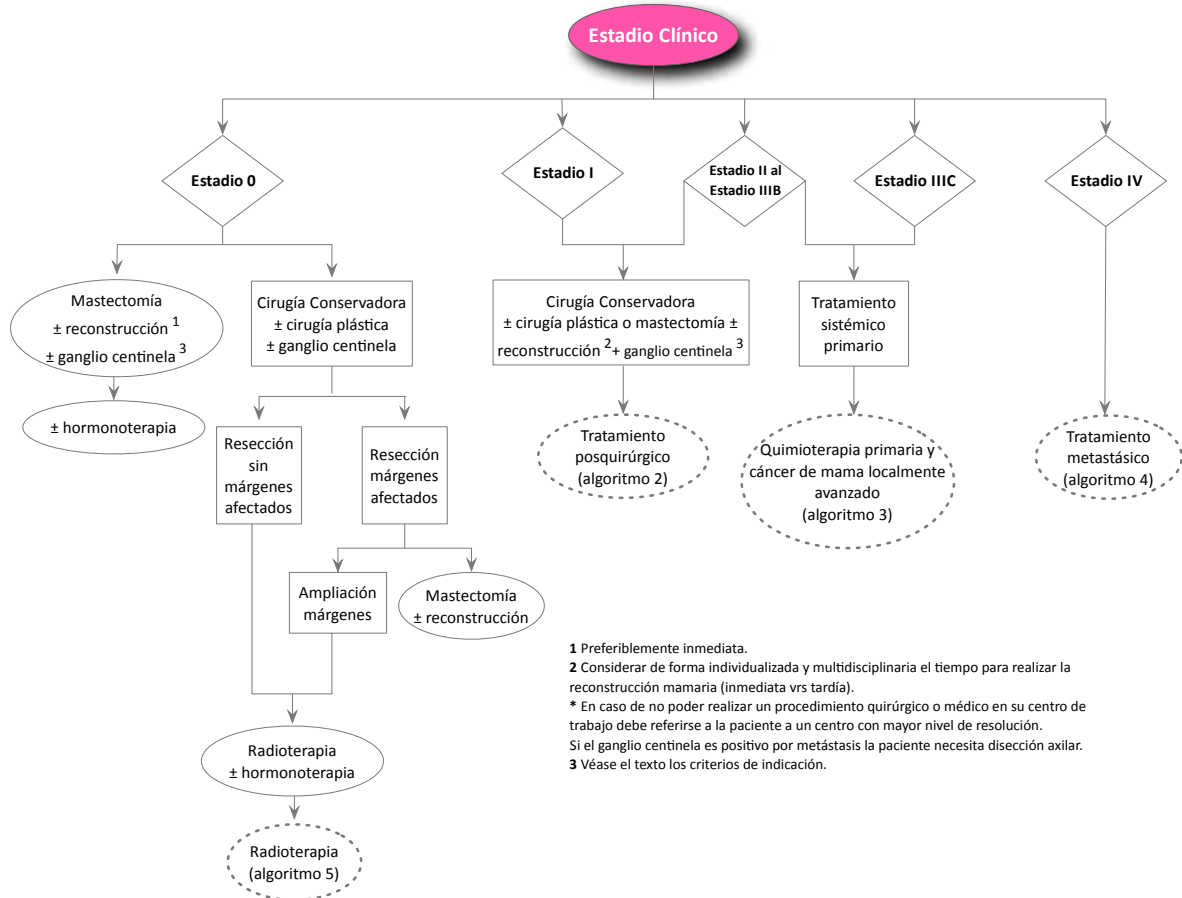
- La evaluación de la aplicación de la GPC se realizará un año después de haber iniciado la implementación de la misma. Se realizará por medio de una serie de indicadores seleccionados como puntos clave en el cumplimiento de la GPC, los que aparecen en el Anexo #2: Descripción y definición operativa de los indicadores.
- Se gestionará ante la Dirección de Compra de Servicios de Salud la inclusión de fichas técnicas que incluyan indicadores de proceso relacionados con el cumplimiento de las recomendaciones de la GPC.

³⁵ Ídem; 2008

³⁶ Ídem; 2008

HERRAMIENTAS DE APLICABILIDAD

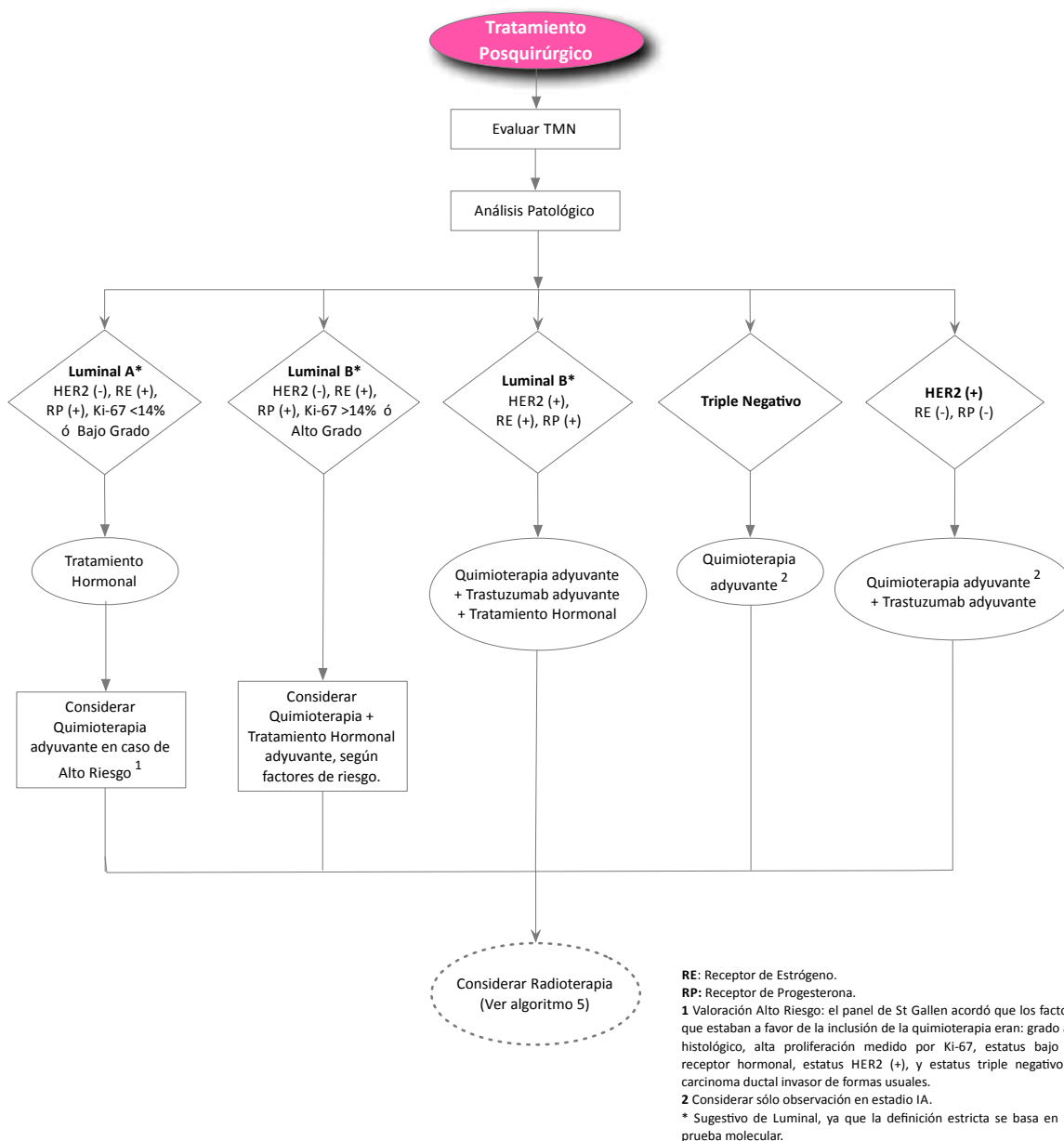
ALGORITMO 1. Tratamiento del cáncer de mama por estadio ^{37, 38}.



³⁷ Modificado de: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. (Actualizada 2008). *Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña: Oncoguía de mama*. Barcelona, España. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2897/oncoguia2008mama.pdf>

³⁸ Se les recuerda que todos los medicamentos a utilizarse en el tratamiento de Cáncer de mama se encuentran bajo la política de medicamentos de la CCSS, utilizar para la prescripción la última LOM actualizada.

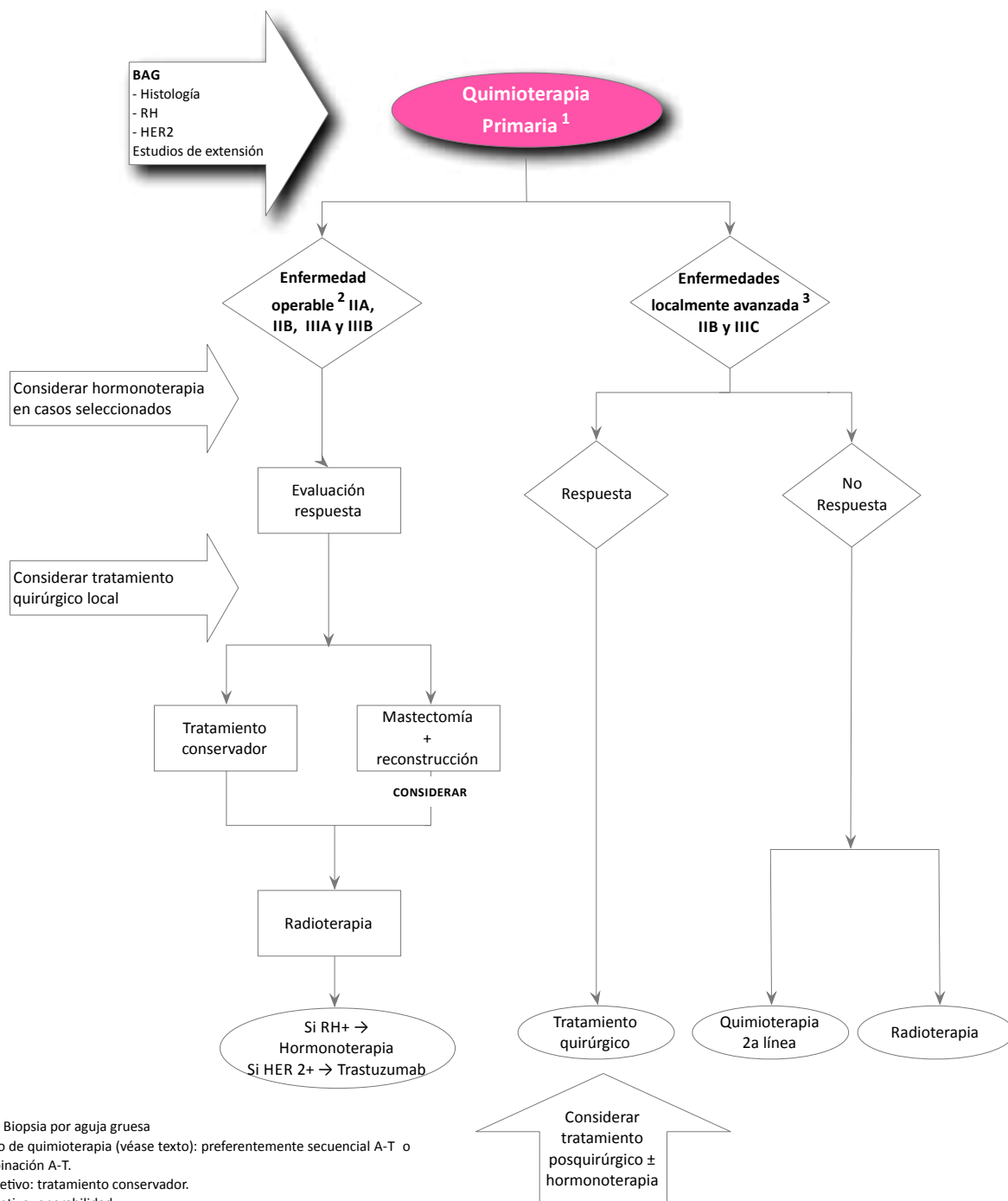
ALGORITMO 2. Tratamiento posquirúrgico^{39, 40}



³⁹ Adaptado de: Goldhirsch, A., et al (2011). Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology. Consultado el 15/11/2011 en <http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/8/1736.full.pdf+html>.

⁴⁰ Se les recuerda que todos los medicamentos a utilizarse en el tratamiento de Cáncer de mama se encuentran bajo la política de medicamentos de la CCSS, utilizar para la prescripción la última LOM actualizada.

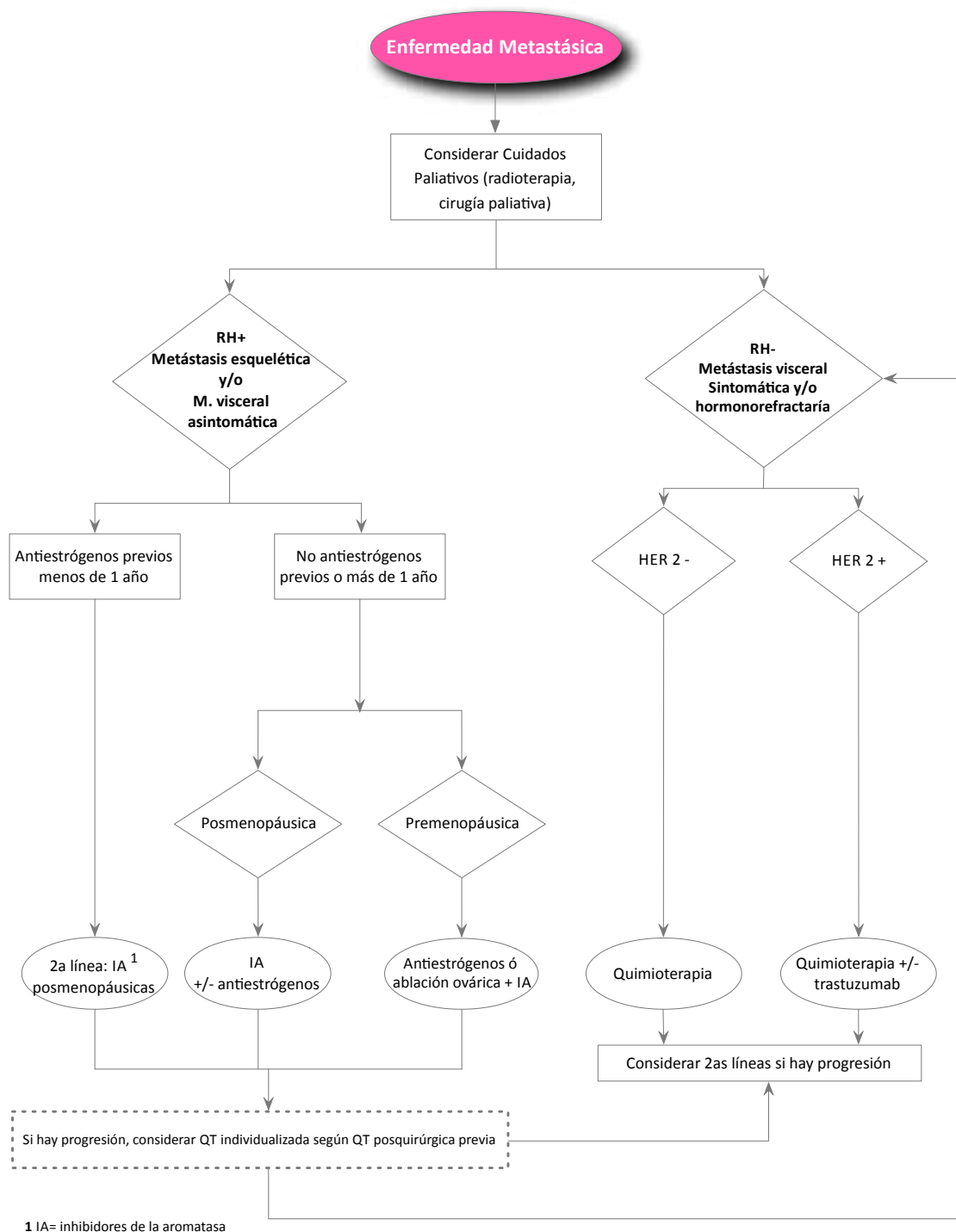
ALGORITMO 3. Quimioterapia primaria y cáncer de mama localmente avanzado^{41, 42}



⁴¹ Modificado de: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. (Actualizada 2008). *Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña: Oncoguía de mama*. Barcelona, España. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2897/oncoguia2008mama.pdf>

⁴² Se les recuerda que todos los medicamentos a utilizarse en el tratamiento de Cáncer de mama se encuentran bajo la política de medicamentos de la CCSS, utilizar para la prescripción la última LOM actualizada.

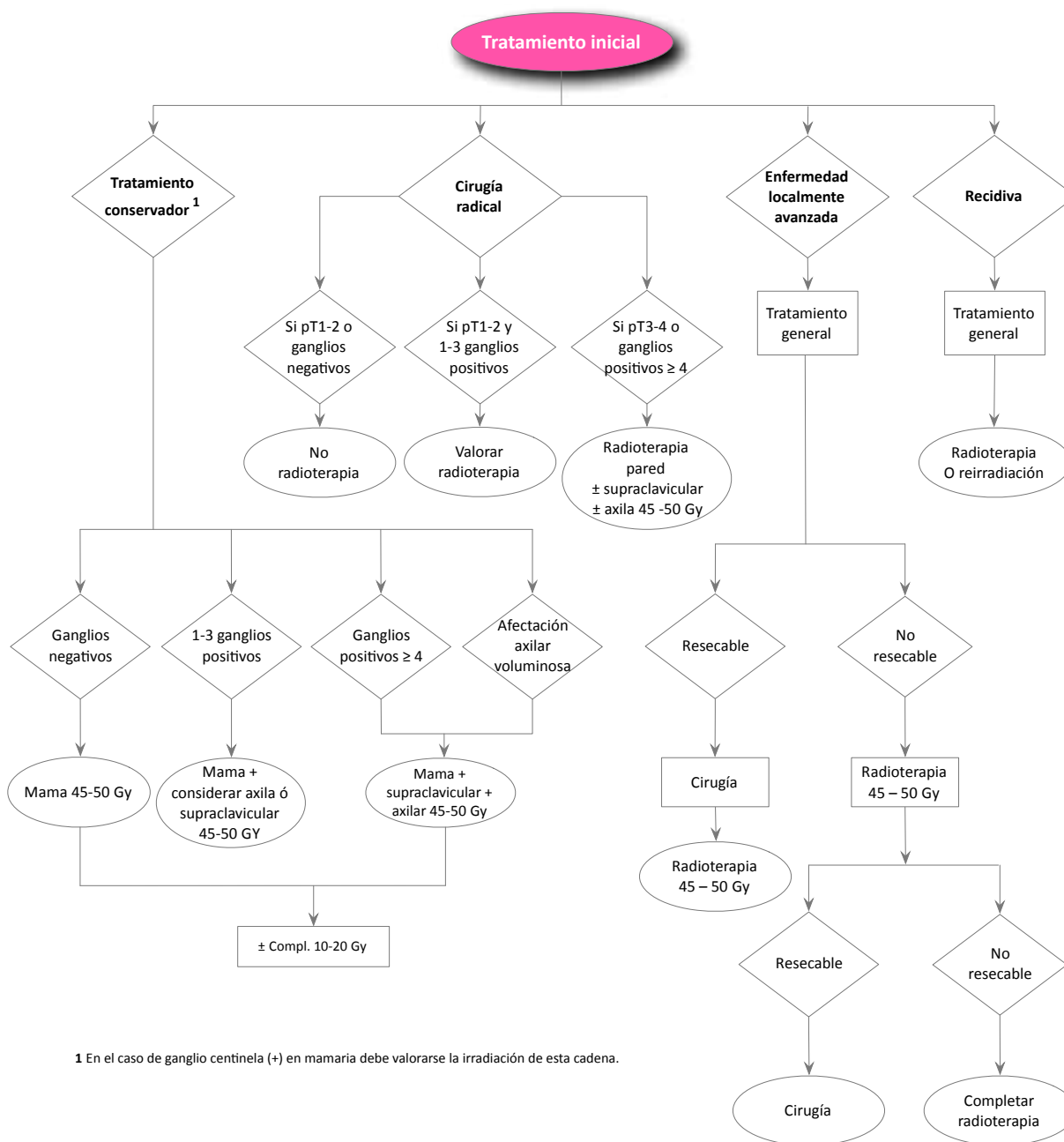
ALGORITMO 4. Cáncer de mama estadio metastásico^{43, 44}



⁴³ Ídem; 2008.

⁴⁴ Se les recuerda que todos los medicamentos a utilizarse en el tratamiento de Cáncer de mama se encuentran bajo la política de medicamentos de la CCSS, utilizar para la prescripción la última LOM actualiza

ALGORITMO 5. Radioterapia de cáncer de mama^{45, 46}



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

⁴⁵ Ídem; 2008.

⁴⁶ Se les recuerda que todos los medicamentos a utilizarse en el tratamiento de Cáncer de mama se encuentran bajo la política de medicamentos de la CCSS, utilizar para la prescripción la última LOM actualizada.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

A continuación se muestra un resumen de las recomendaciones por disciplina que incluye esta GPC. Se le recomienda al lector primero dar una lectura rápida a toda la GPC para tener una idea general del contexto de cada recomendación y utilizar este listado como una referencia rápida para consultar la evidencia relacionada.

Oncología Médica

R2	Se recomienda en mujeres pre y posmenopáusicas con carcinoma lobulillar <i>in situ</i> realizar en forma individualizada: observación con o sin tamoxifeno o en ciertas circunstancias mastectomía bilateral ± reconstrucción. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R3	Se recomienda en mujeres con factores de riesgo alto de cáncer de mama, la administración de tamoxifeno durante un período de cinco años, ya que es efectivo en disminuir el riesgo de cáncer de mama invasivo y la recurrencia de tumores ER-positivos. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R6	Se recomienda informar a las mujeres con carcinoma ductal <i>in situ</i> de la opción de cirugía ± radioterapia dependiendo del tipo de cirugía realizada, seguida de tamoxifeno por 5 años en caso de tener receptores hormonales positivos, ya que el tamoxifeno disminuye la recidiva local y la aparición de un cáncer contra lateral [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R15	Se recomienda considerar la ablación ovárica médica o quirúrgica en combinación con tamoxifeno en forma adyuvante, en mujeres premenopáusicas que no recibieron quimioterapia; y valorar la indicación individualizada en las que recibieron quimioterapia, ya que, esta maniobra hormonal parece reducir la mortalidad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
<i>En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes manifestaron la necesidad que de la paciente sea involucrada activamente en la toma de decisiones sobre esta intervención.</i>	
R16	Se recomienda analizar con la paciente la posibilidad de recibir quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria), ya que ésta reduce la necesidad de mastectomía con iguales beneficios en términos de supervivencia al compararse con la quimioterapia postoperatoria en mujeres con cáncer de mama temprano. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R17	Se recomienda, después de una discusión interdisciplinaria, la administración de quimioterapia primaria en los estadios II, IIIA y IIIB, ya que se ha demostrado beneficios en términos de control local de la enfermedad. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>

R18	Se recomienda, en mujeres con carcinoma de mama localmente avanzado, el tratamiento primario combinado o secuencial basado en antraciclinas y taxanos, ya que son efectivos en mejorar la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

R19	Se recomienda la quimioterapia adyuvante con trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER 2 positivo, con tumor mayor de 1cm o ganglio positivo, ya que es efectivo en disminuir la recurrencia del cáncer y la aparición de un segundo cáncer primario. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes manifestaron la importancia de que el/la médico/a tratante siempre solicite la prueba correspondiente para conocer el estado del HER2. Además, de que el profesional de salud informe, de forma clara y concisa, sobre qué es el HER2 y su papel en el cáncer de mama a las pacientes. Y brindar a la paciente información sobre las implicaciones y consecuencias de suministrar o no el Trastuzumab, en su caso particular.

R20	Se recomienda una vez finalizada la quimioterapia, en mujeres postmenopáusicas con tumores con receptores hormonales positivos, seguir en tratamiento hormonal con las siguientes opciones: 1) tamoxifeno por 5 años seguido de inhibidores de aromatasa, 2) inhibidores de aromatasa de inicio o después de 2 a 3 años de tamoxifeno. Ya que son efectivos en reducir el riesgo de recurrencias tardías y mejorar la sobrevida libre de enfermedad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

R21	Se recomienda el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama, ya que son efectivos en mejorar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

R22	Se recomienda, en mujeres con tumores con receptores hormonales positivos, el tratamiento de hormonoterapia exclusiva o después de la quimioterapia, ya que es efectivo en mejorar la sobrevida a 5 años. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

R23	Es recomendable iniciar el tratamiento adyuvante en las primeras seis semanas después de la intervención quirúrgica; existe poca evidencia del uso de quimioterapia adyuvante después de las 12 semanas de la cirugía. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

R24	Se recomienda la administración de hormonoterapia en mujeres con cáncer de mama en presencia de receptores hormonales al menos de 1% en el tumor primario, ya que parece incrementar la sobrevida libre de enfermedad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

R25	Se recomienda, en pacientes con tumores que sobre-expresan o tienen amplificación de HER 2, el tratamiento con trastuzumab adyuvante, ya que disminuye la recurrencia del cáncer y mejora la sobrevida en general. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R39	Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama temprano luego de cirugía conservadora, la utilización de radioterapia adyuvante con o sin tamoxifeno, dependiendo del estatus hormonal tumoral; ya que parece incrementar la sobrevida libre de eventos en pacientes con bajo riesgo de recurrencia. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R40	Se recomienda, como una opción de tratamiento en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico de bajo volumen y poca agresividad, cuyos receptores de estrógenos y/o receptores de progesterona son fuertemente positivos, el tratamiento con tamoxifeno. [E] <i>(Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑))</i>
R41	Se recomienda, como una opción terapéutica en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, la ablación ovárica junto con terapia antiestrogénica periférica, ya que parece mejorar la sobrevida libre de progresión. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R42	Se recomienda, en mujeres posmenopáusicas con cáncer metastásico hormonosensible sin enfermedad visceral agresiva, el tratamiento de primera línea con inhibidores de la aromatasas de tercera generación, ya que parecen mejorar la tasa de respuesta y tiempo para progresión. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R43	Se recomienda, en mujeres posmenopáusicas con cáncer metastásico que presentan una progresión de su enfermedad, el tratamiento de segunda línea hormonal, ya que aumentan el tiempo para progresión, la tasa de beneficio clínico (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable mayor o igual a 24 semanas) y la duración promedio de respuesta. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R44	Se recomienda la quimioterapia para mujeres con tumores con receptores hormonales negativos, metástasis sintomáticas en órganos o enfermedad refractaria a terapia hormonal. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R45	Se podrían considerar los regímenes combinados de quimioterapia para mujeres con enfermedad sintomática rápidamente progresiva, ya que parecen tener mayor eficacia pero con mayor toxicidad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>

R46	Se recomiendan los regímenes de quimioterapia que contienen antraciclinas y/o taxanos, ya que tienen tasas de respuesta mayores. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R47	Se recomienda el tratamiento con trastuzumab como parte del régimen, para pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R48	Se recomienda la utilización de quimioterapia en las mujeres que presentan síntomas graves o metástasis de rápida evolución, o bien, después de la progresión a dos-tres líneas de hormonoterapia. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R49	Se recomienda, como una opción terapéutica en mujeres con cáncer de mama metastásico, la utilización de antraciclinas, ya que parecen aumentar la respuesta al tratamiento y aumentar el tiempo para progresión de la enfermedad, aunque los regímenes con antraciclinas parecen presentar más eventos tóxicos. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R50	Se podría considerar, en mujeres con cáncer de mama metastásico previamente tratadas con antraciclinas, la utilización de terapias de segunda línea, ya que pueden generar respuestas, aumentar el tiempo libre de progresión de la enfermedad y mejorar la sobrevida. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R51	Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama metastásico con HER 2 positivo, el tratamiento con trastuzumab en combinación con quimioterapia, ya que mejora la sobrevida libre de progresión y las tasas de respuesta. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R52	Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, quienes han progresado luego de terapia basada en una antraciclina, el uso de quimioterapia más un agente blanco molecular contra el receptor HER 2, ya que aumentan el tiempo para progresión de la enfermedad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R55	Se recomienda la administración de bifosfonatos, en especial el ácido zoledrónico y/o radioterapia, en mujeres con enfermedad metastásica en hueso sintomático, ya que disminuye el dolor óseo y reduce la tasa de eventos esqueléticos. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
NR56	No se recomienda, en mujeres con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente, la utilización de bevacizumab como mono terapia o en combinación, ya que parece relacionarse con un aumento del riesgo de toxicidad relacionada al fármaco y no aumenta significativamente la sobrevida global. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)</i>

R59	Se recomienda, en mujeres con recurrencia local después de una mastectomía radical modificada, con una recurrencia difusa en todo el lecho de la mastectomía previa, iniciar un tratamiento primario con quimioterapia o terapia hormonal dependiendo del estado de receptores de estrógenos, con o sin radioterapia si no la recibió previamente. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
R60	Se recomienda, como una opción terapéutica en mujeres con recidiva regional el abordaje quirúrgico seguido de radioterapia. En el caso de radioterapia previa se podría valorar re-irradiar y/o tratamiento con quimioterapia. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
R62	Se recomienda realizar un buen examen clínico del sitio afectado y una especial atención a los síntomas de la paciente, ya que son aspectos importantes en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama para diagnosticar un segundo cáncer en estadios tempranos. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
NR63	No se recomienda, para el seguimiento de mujeres sobrevivientes de cáncer de mama en estadios 0, I ó II, realizar exámenes de laboratorio y/o gabinete para enfermedad metastásica, ya que parecen no afectar la sobrevida ni la calidad de vida, comparado con solamente un examen físico. [E] <i>Recomendación débil en contra de utilizarla. (2↓)</i>
R64	Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, realizar una mamografía anual, ya que parece identificar un segundo cáncer primario en estadios más tempranos. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
R65	Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (estadios I, II o III), el seguimiento basado mamografía anual, historia clínica y examen físico cada 3 a 6 meses por tres años, luego cada 6 a 12 meses por dos años y luego anualmente; ya que son tan efectivos como los seguimientos más intensivos, para la sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
NR66	No se recomiendan, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (estadios I, II o III) después del tratamiento inicial, el seguimiento con radiografía de tórax, estudios óseos, ultrasonido de hígado, TAC y marcadores tumorales (CA 15-3, CEA), ya que no hay diferencias en el momento de detección de la recurrencia, en la calidad de vida o en la sobrevida general. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)</i>

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes expresaron una gran preocupación de no recibir un completo proceso de seguimiento de rutina, ante la exclusión de algunas pruebas de laboratorio y/o gabinete, como indica la recomendación en cuestión, por lo que sugieren que sea de acuerdo a las particularidades del caso de cada paciente.

R70	Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con deseo de maternidad, considerar tener un embarazo después de dos años concluido el tratamiento con intención curativa, ya que esto podría representar un aumento en la sobrevida. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
------------	---

NR71	No se recomienda utilizar la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con historia de cáncer de mama, ya que aumenta el riesgo de cáncer de mama. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)</i>
-------------	---

NR72	No se recomienda, en mujeres postmenopáusicas con historia de cáncer de mama, utilizar fitoestrógenos para los bochornos, ya que parecen no ser efectivos y podrían interferir con el efecto del tamoxifeno. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)</i>
-------------	--

R86	Se recomienda, en pacientes con cáncer de mama y en sobrevivientes, el ejercicio físico, ya que parece tener un efecto beneficioso en la calidad de vida, la función cardio-respiratoria, el funcionamiento físico y la fatiga. <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes expresaron la importancia y beneficios del ejercicio físico, y recomiendan que el mismo sea guiado por un profesional (terapeuta físicos, educador físicos, entre otros) capacitado y conocedor del proceso de su enfermedad.

R87	Se recomienda realizar ejercicio durante la terapia adyuvante para el cáncer de mama, ya que parece mejorar la condición física. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

R88	Se recomienda caminar durante el tratamiento del cáncer de mama, ya que puede mejorar la condición física cardio-respiratoria y en el auto-reporte de la función física. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

R89	Se recomienda a mujeres diagnosticadas con cáncer de mama realizar actividad física de moderada intensidad, ya que parece reducir de la mortalidad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

R90	Se recomienda realizar rehabilitación temprana en mujeres después de una mastectomía radical modificada, ya que puede mejorar la función del hombro y el rango de movimiento. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes manifestaron la importancia de capacitar al personal de salud sobre los adecuados cuidados y ejercicios post-quirúrgicos, y la necesidad de informarles oportunamente a las pacientes sobre los mismos.

R1	Se recomienda, en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama operable, recibir la cirugía antes de 4 semanas desde el momento de su diagnóstico definitivo. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)
R2	Se recomienda, en mujeres pre y posmenopáusicas con carcinoma lobulillar <i>in situ</i> , realizar en forma individualizada: observación con o sin tamoxifeno o en ciertas circunstancias mastectomía bilateral ± reconstrucción. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
R4	Se recomienda, en mujeres con carcinoma ductal <i>in situ</i> , realizar la resección de la lesión, ± radioterapia en caso de cirugía conservadora, ya que es efectiva en reducir el riesgo de recurrencia invasiva o no invasiva, en la mama ipsilateral. Considerar la utilización de tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
R5	Se recomienda, en mujeres con carcinoma <i>in situ</i> extenso (más de 4 cm) y/o de alto grado, considerar el estudio de la axila mediante ganglio centinela, ya que podría ayudar en la detección de una posible metástasis. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)
R6	Se recomienda informar a las mujeres con carcinoma ductal <i>in situ</i> de la opción de cirugía ± radioterapia dependiendo del tipo de cirugía realizada, seguida de tamoxifeno por 5 años en caso de tener receptores hormonales positivos, ya que el tamoxifeno disminuye la recidiva local y la aparición de un cáncer contra lateral [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
R7	Se recomienda en mujeres con carcinoma infiltrante la cirugía conservadora (con márgenes no afectados), la biopsia de ganglio centinela y/o linfadenectomía axilar y la radioterapia, ya que su efectividad es similar en cuanto a la disminución del riesgo anual de recurrencia en comparación con la mastectomía radical modificada. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
R8	Se recomienda que en los casos en que no fue posible hacer la reconstrucción mamaria inmediata hacerla de forma diferida . [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes indicaron que es siempre importante que el profesional de la salud le brinde a la paciente la opción de la reconstrucción diferida posterior a la mastectomía, con el fin de minimizar el esperable impacto emocional de la última intervención. Además, las pacientes recomiendan la reconstrucción diferida, con el fin de que la paciente se haya recuperado física y psicológicamente de los tratamientos a los deben ser sometidas.

R9	Se recomienda realizar la técnica del ganglio centinela en pacientes con carcinomas infiltrantes T1 y T2 y sin ganglios clínicamente sospechosos, ya que parece reducir las complicaciones asociadas con la disección completa de los ganglios linfáticos axilares. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla.</i> (1↑)
R10	Por el momento es aceptada realizar la disección axilar en las situaciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Cuando la axila es clínicamente o patológicamente positiva para malignidad. • Cuando no es posible la disección del ganglio centinela. • Cuando la disección del ganglio centinela demuestra metástasis. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (2↑)
R11	Se recomienda que para todos los caso, la disección axilar incluirá como mínimo la disección de los niveles I y II (al menos 10 ganglios). [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (2↑)
NR12	No se recomienda el uso de sellador de fibrina, ya que no parece prevenir la formación de seroma o reducir el drenaje postoperatorio luego de cirugía por cáncer de mama. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla.</i> (1↓)
R13	Serecomienda, en mujeres con cáncer de mama, luego de una linfadenectomía, colocar un drenaje cerrado de succión, ya que podría disminuir el riesgo de formación de seromas y síntomas asociados. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (1↑)
R14	Se recomienda evitar el fumado después de cirugía por cáncer de mama, ya que puede asociarse con la infección de la herida posmastectomía, la necrosis del colgajo, y la epidermólisis. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (2↑)
R15	Se recomienda considerar la ablación ovárica médica o quirúrgica en combinación con tamoxifeno en forma adyuvante, en mujeres premenopáusicas que no recibieron quimioterapia; y valorar la indicación individualizada en las que recibieron quimioterapia, ya que, esta maniobra hormonal parece reducir la mortalidad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla.</i> (1↑)

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes manifestaron la necesidad que de la paciente sea involucrada activamente en la toma de decisiones sobre esta intervención.

R19	Se recomienda la quimioterapia adyuvante con Trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER 2 positivo, con tumor mayor de 1cm o ganglio positivo, ya que es efectivo en disminuir: la recurrencia del cáncer y la aparición de un segundo cáncer primario. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla.</i> (1↑)
R53	Se recomienda, cuando se detecta una lesión metastásica cerebral única resecable, su resección seguida de radioterapia en lugar de sólo radioterapia, ya que parece mejorar la calidad de vida y aumentar la sobrevida. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla.</i> (1↑)
R57	Se recomienda, en mujeres con recurrencia local después de un tratamiento conservador, realizar una mastectomía. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (2↑)
R58	Se recomienda, en mujeres con recurrencia local después de una mastectomía radical modificada, la extirpación completa de la lesión si es posible y, si la paciente no ha recibido radiación, la irradiación del lecho quirúrgico y de las cadenas ganglionares [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (2↑)
R60	Se recomienda, como una opción terapéutica en mujeres con recidiva regional, el abordaje quirúrgico seguido de radioterapia. En el caso de radioterapia previa se podría valorar re-irradiar y/o tratamiento con quimioterapia. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (2↑)
R61	Se recomienda que el alta hospitalaria, de ser posible, se realice dentro de los primeros cuatro días después de la cirugía por cáncer de mama (si se realiza un seguimiento adecuado), ya que parece relacionarse con mayor satisfacción de las mujeres y no tener diferencia en cuanto a la duración del drenaje axilar o en la incidencia de complicaciones de la herida en comparación a estancias más prolongadas. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla.</i> (1↑)
R62	Se recomienda realizar un buen examen clínico del sitio afectado y una especial atención a los síntomas de la paciente, ya que son aspectos importantes en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama para diagnosticar un segundo cáncer en estadios tempranos. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (2↑)
NR63	No se recomienda, para el seguimiento de mujeres sobrevivientes de cáncer de mama estadios 0, I ó II, realizar exámenes de laboratorio y/o gabinete para enfermedad metastásica, ya que parecen no afectar la sobrevida ni la calidad de vida, comparado con solamente un examen físico. [E] <i>Recomendación débil en contra de utilizarla.</i> (2↓)

R64	Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, realizar una mamografía anual, ya que parece identificar un segundo cáncer primario en estadios más tempranos. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
------------	---

R65	Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (estadios I, II o III), el seguimiento basado mamografía anual, historia clínica y examen físico cada 3 a 6 meses por tres años, luego cada 6 a 12 meses por dos años y luego anualmente; ya que son tan efectivos como los seguimientos más intensivos, para la sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

NR66	No se recomiendan, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (estadios I, II o III) después del tratamiento inicial, el seguimiento con radiografía de tórax, estudios óseos, ultrasonido de hígado, TAC y marcadores tumorales (CA 15-3, CEA), ya que no hay diferencias en el momento de detección de la recurrencia, en la calidad de vida o en la sobrevida general. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)</i>
-------------	--

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes expresaron una gran preocupación de no recibir un completo proceso de seguimiento de rutina, ante la exclusión de algunas pruebas de laboratorio y/o gabinete, como indica la recomendación en cuestión, por lo que sugieren que sea de acuerdo a las particularidades del caso de cada paciente.

R70	Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con deseo de maternidad, considerar tener un embarazo después de dos años concluido el tratamiento con intención curativa, ya que esto podría representar un aumento en la sobrevida. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
------------	---

NR71	No se recomienda utilizar la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con historia de cáncer de mama, ya que aumenta el riesgo de cáncer de mama. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)</i>
-------------	---

NR72	No se recomienda, en mujeres postmenopáusicas con historia de cáncer de mama, utilizar fitoestrógenos para los bochornos, ya que parecen no ser efectivos y podrían interferir con el efecto del tamoxifeno. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)</i>
-------------	--

R86	Se recomienda, en pacientes con cáncer de mama y en sobrevivientes, el ejercicio físico, ya que parece tener un efecto beneficioso en la calidad de vida, la función cardio-respiratoria, el funcionamiento físico y la fatiga. <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes expresaron la importancia y beneficios del ejercicio físico, y recomiendan que el mismo sea guiado por un profesional (terapeuta físicos, educador físicos, entre otros) capacitado y conocedor del proceso de su enfermedad.

R87	Se recomienda realizar ejercicio durante la terapia adyuvante para el cáncer de mama, ya que parece mejorar la condición física. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
R88	Se recomienda caminar durante el tratamiento del cáncer de mama, ya que puede mejorar la condición física cardio-respiratoria y en el auto-reporte de la función física. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
R89	Se recomienda, a mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, realizar actividad física de moderada intensidad, ya que parece reducir de la mortalidad. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
R90	Se recomienda realizar rehabilitación temprana en mujeres después de una mastectomía radical modificada, ya que puede mejorar la función del hombro y el rango de movimiento. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes manifestaron la importancia de capacitar al personal de salud sobre los adecuados cuidados y ejercicios post-quirúrgicos, y la necesidad de informarles oportunamente a las pacientes sobre los mismos.

Radioterapia Oncológica

R4	Se recomienda, en mujeres con carcinoma ductal <i>in situ</i> , realizar la resección de la lesión, ± radioterapia en caso de cirugía conservadora, ya que es efectiva en reducir el riesgo de recurrencia invasiva o no invasiva, en la mama ipsilateral. Considerar la utilización de tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
R7	Se recomienda, en mujeres con carcinoma infiltrante, la cirugía conservadora (con márgenes no afectados), la biopsia de ganglio centinela y/o linfadenectomía axilar y la radioterapia, ya que su efectividad es similar en cuanto a la disminución del riesgo anual de recurrencia en comparación con la mastectomía radical modificada. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
R26	Se recomienda considerar, en el momento en que se disponga institucionalmente en candidatas idóneas, realizar la radioterapia intraoperatoria dirigida, ya que parece ser tan efectiva como la radioterapia con haz externa postoperatoria en disminuir la recurrencia local en mujeres con cáncer de mama temprano. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

R27	Se recomienda tratamiento con radioterapia adyuvante en las mujeres a las que se les realizó cirugía conservadora por su cáncer de mama o en mujeres con intervención quirúrgica radical, con estadios localmente avanzados, ya que parece disminuir la tasa de recurrencia local y aumento de supervivencia [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

R28	Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama estadios T1-T2, N0, con cirugía conservadora de mama, que no recibieron quimioterapia adyuvante, iniciar la radioterapia en el rango de la 2 a 12 semanas posteriores a la cirugía, ya que parece que en este rango de tiempo no se aumenta el riesgo de recurrencia. Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes manifestaron la necesidad de la normalización institucional e idónea socialización al personal de salud, sobre los tiempos adecuados de espera para el inicio del tratamiento e informarlo oportunamente a las pacientes, con el fin de minimizar la preocupación de la misma por los tiempos de espera.

R29	Se recomienda que, en caso de realizarse la radioterapia después de la quimioterapia primaria, la radioterapia se basará en el estadio de peor pronóstico: entre inicial (clínico) o posquirúrgico (patológico). [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)
------------	---

R30	Se recomienda, en pacientes con cáncer de mama temprano y escisión microscópica completa, la adición de 16 Gy a la radiación a 50 Gy de radiación, ya que parece reducir el riesgo de recurrencia local. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

R31	Se recomienda, en mujeres con carcinoma ductal <i>in situ</i> de alto grado y menores de 50 años, la adición de 16 Gy a los 50 Gy de radiación, ya que parece reducir el riesgo de recurrencia local. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

NR32	No se recomienda realizar radioterapia en mujeres con carcinoma lobulillar <i>in situ</i> ya que el riesgo de recidiva local es mínimo y la radioterapia no ha demostrado ser efectiva en disminuir la incidencia de cáncer subsiguiente. [E] Recomendación débil en contra de utilizarla. (2↓)
-------------	--

R33	Se recomienda, en mujeres con carcinoma microinfiltrante e infiltrante realizar radioterapia de mama (45-50 Gy) en caso de tratamiento quirúrgico conservador y tumores avanzados y que no sean resecables después de la quimioterapia prequirúrgica. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

R34	Se recomienda la sobreimpresión del lecho quirúrgico (alrededor de 16 Gy) a las pacientes de una edad inferior a 60 años si los márgenes son insuficientes (inferiores a 1 mm) o hay un extenso componente intraductal. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R35	Se recomienda, en mujeres con tratamiento quirúrgico radical de tumores T3 o T4, en la afectación de 4 o más ganglios, márgenes quirúrgicos insuficientes; realizar radioterapia a la pared torácica (45-50 Gy). Y, en caso de márgenes quirúrgicos insuficientes, la sobreimpresión del lecho quirúrgico con 10-20 Gy. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R36	Se recomienda radioterapia de la región supraclavicular (45-50 Gy) en mujeres con cáncer de mama en el caso de afectación de 4 o más ganglios axilares o presencia de invasión tumoral axilar extracapsular ganglionar, y/o ausencia de linfadenectomía axilar sin estudio del ganglio centinela. Y, en el caso de afectación de ganglios supraclaviculares se procederá a su irradiación y se valorará una sobreimpresión (10-30 Gy). [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R37	Se recomienda, en cáncer de mama, la radioterapia de la región axilar (45-50 Gy) en caso de presencia de afección extra-capsular en ganglios axilares, un porcentaje de ganglios afectados $\geq 75\%$ o ganglio afectado de tamaño superior a 1,5 cm), en enfermedad persistente, cuando no se haya realizado la linfadenectomía axilar o ésta sea insuficiente, sin estudio del ganglio centinela. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
R38	Se recomienda la adición de radioterapia en mama al tamoxifeno, ya que puede reducir la recurrencia axilar o en mama, luego de tumorectomía para cánceres de mama pequeños, con ganglios negativos. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R39	Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama temprano luego de cirugía conservadora, la utilización de radioterapia adyuvante con o sin tamoxifeno, dependiendo del estatus hormonal tumoral; ya que parece incrementar la sobrevida libre de eventos en pacientes con bajo riesgo de recurrencia. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
R53	Se recomienda, cuando se detecta una lesión metastásica cerebral única resecable, su resección seguida de radioterapia en lugar de sólo radioterapia, ya que parece mejorar la calidad de vida y aumentar la sobrevida. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>

R54	Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama cuando se detectan lesiones cerebrales oligometastásicas resecables, su resección seguida de radioterapia, ya que parece disminuir recaídas y las muertes neurológicas intracraneales, pero no mejora la duración de la independencia funcional y la supervivencia global. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

R55	Se recomienda la administración de bifosfonatos, en especial el ácido zoledrónico, y/o radioterapia en mujeres con enfermedad metastásica en hueso sintomático, ya que disminuye el dolor óseo y reduce la tasa de eventos esqueléticos. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

R58	Se recomienda en mujeres con recurrencia local, después de una mastectomía radical modificada, la extirpación completa de la lesión si es posible y, si la paciente no ha recibido radiación, la irradiación del lecho quirúrgico y de las cadenas ganglionares. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
------------	---

R60	Se recomienda, como una opción terapéutica en mujeres con recidiva regional, el abordaje quirúrgico seguido de radioterapia. En el caso de radioterapia previa se podría valorar re-irradiar y/o tratamiento con quimioterapia. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
------------	--

R62	Se recomienda realizar un buen examen clínico del sitio afectado y una especial atención a los síntomas de la paciente, ya que son aspectos importantes en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama para diagnosticar un segundo cáncer en estadios tempranos. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
------------	---

R86	Se recomienda, en pacientes con cáncer de mama y en sobrevivientes, el ejercicio físico, ya que parece tener un efecto beneficioso en la calidad de vida, la función cardio-respiratoria, el funcionamiento físico y la fatiga. <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes expresaron la importancia y beneficios del ejercicio físico, y recomiendan que el mismo sea guiado por un profesional (terapeuta físicos, educador físicos, entre otros) capacitado y conocedor del proceso de su enfermedad.

R87	Se recomienda realizar ejercicio durante la terapia adyuvante para el cáncer de mama, ya que parece mejorar la condición física. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

R88	Se recomienda caminar durante el tratamiento del cáncer de mama, ya que puede mejorar la condición física cardio-respiratoria y en el auto-reporte de la función física. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

R89	Se recomienda, a mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, realizar actividad física de moderada intensidad, ya que parece reducir de la mortalidad. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

Medicina de Atención Primaria

R62	Se recomienda realizar un buen examen clínico del sitio afectado y una especial atención a los síntomas de la paciente, ya que son aspectos importantes en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama para diagnosticar un segundo cáncer en estadios tempranos. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)
------------	---

NR63	No se recomienda, para el seguimiento de mujeres sobrevivientes de cáncer de mama estadios 0, I ó II, realizar exámenes de laboratorio y/o gabinete para enfermedad metastásica, ya que parecen no afectar la sobrevida ni la calidad de vida, comparado con solamente un examen físico. [E] Recomendación débil en contra de utilizarla. (2↓)
-------------	---

R64	Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, realizar una mamografía anual, ya que parece identificar un segundo cáncer primario en estadios más tempranos. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)
------------	---

R65	Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (estadios I, II o III), el seguimiento basado mamografía anual, historia clínica y examen físico cada 3 a 6 meses por tres años, luego cada 6 a 12 meses por dos años y luego anualmente; ya que son tan efectivos como los seguimientos más intensivos, para la sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

NR66	No se recomiendan, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (estadios I, II o III) después del tratamiento inicial, el seguimiento con radiografía de tórax, estudios óseos, ultrasonido de hígado, TAC y marcadores tumorales (CA 15-3, CEA), ya que no hay diferencias en el momento de detección de la recurrencia, en la calidad de vida o en la sobrevida general. [E] Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)
-------------	--

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes expresaron una gran preocupación de no recibir un completo proceso de seguimiento de rutina, ante la exclusión de algunas pruebas de laboratorio y/o gabinete, como indica la recomendación en cuestión, por lo que sugieren que sea de acuerdo a las particularidades del caso de cada paciente.

R70	Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con deseo de maternidad, considerar tener un embarazo después de dos años concluido el tratamiento con intención curativa, ya que esto podría representar un aumento en la sobrevida. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
------------	---

NR71	No se recomienda utilizar la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con historia de cáncer de mama, ya que aumenta el riesgo de cáncer de mama. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)</i>
-------------	---

NR72	No se recomienda, en mujeres postmenopáusicas con historia de cáncer de mama, utilizar fitoestrógenos para los bochornos, ya que parecen no ser efectivos y podrían interferir con el efecto del tamoxifeno. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)</i>
-------------	--

R86	Se recomienda, en pacientes con cáncer de mama y en sobrevivientes, el ejercicio físico, ya que parece tener un efecto beneficioso en la calidad de vida, la función cardio-respiratoria, el funcionamiento físico y la fatiga. <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes expresaron la importancia y beneficios del ejercicio físico. Recomiendan que el mismo sea guiado por un profesional (terapeuta físicos, educador físicos, entre otros) capacitado y conocedor del proceso de su enfermedad.

R87	Se recomienda realizar ejercicio durante la terapia adyuvante para el cáncer de mama, ya que parece mejorar la condición física. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

R88	Se recomienda caminar durante el tratamiento del cáncer de mama, ya que puede mejorar la condición física cardio-respiratoria y en el auto-reporte de la función física. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

R89	Se recomienda, a mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, realizar actividad física de moderada intensidad, ya que parece reducir de la mortalidad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

Enfermería

R67	Se recomienda que las mujeres con diagnóstico potencial o diagnóstico conocido de cáncer de mama tengan acceso a una enfermera especialista en el cuidado de la mama, para información y apoyo en cada etapa del diagnóstico y del tratamiento. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
------------	--

R68	Se recomiendan las intervenciones psicosociales realizadas por enfermeras especialistas en el cuidado de la mama, ya que podrían ser efectivas en brindar algún beneficio en mujeres con cáncer de mama, particularmente en la identificación de ansiedad y depresión. Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)
------------	---

R69	Se recomiendan las intervenciones grupales de educación para el estrés y actividad física desarrolladas por enfermeras especialistas en el cuidado de la mama, ya que parecen reducir la fatiga y el estrés emocional en sobrevivientes de cáncer de mama. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

R86	Se recomienda, en pacientes con cáncer de mama y en sobrevivientes, el ejercicio físico, ya que parece tener un efecto beneficioso en la calidad de vida, la función cardio-respiratoria, el funcionamiento físico y la fatiga. Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes expresaron la importancia y beneficios del ejercicio físico, recomiendan que el mismo sea guiado por un profesional (terapeuta físicos, educador físicos, entre otros) capacitado y conocedor del proceso de su enfermedad.

R87	Se recomienda realizar ejercicio durante la terapia adyuvante para el cáncer de mama, ya que parece mejorar la condición física. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

R88	Se recomienda caminar durante el tratamiento del cáncer de mama, ya que puede mejorar la condición física cardio-respiratoria y en el auto-reporte de la función física. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

R89	Se recomienda a mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, realizar actividad física de moderada intensidad, ya que parece reducir de la mortalidad. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

R90	Se recomienda realizar rehabilitación temprana en mujeres después de una mastectomía radical modificada, ya que puede mejorar la función del hombro y el rango de movimiento. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla (1↑)
------------	--

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes manifestaron la importancia de capacitar al personal de salud sobre los adecuados cuidados y ejercicios post-quirúrgicos, y la necesidad de informarles oportunamente a las pacientes sobre los mismos.

<p>R73</p>	<p>Se recomienda que la evaluación de la presencia de síntomas psicológicos en mujeres con cáncer de mama, deba ser ajustada a las circunstancias individuales de cada paciente. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (2↑)</p>
<p>NR74</p>	<p>No se recomienda la administración de rutina de cuestionarios para la detección de síntomas psicológicos clínicamente significativos en mujeres con cáncer de mama que no presenten factores de riesgos específicos para ansiedad severa o estrés. <i>Recomendación débil en contra de utilizarla.</i> (2↓)</p>
<p>R75</p>	<p>Se recomienda que los servicios que atienden mujeres con cáncer de mama, valoren la presencia de factores de riesgo para estrés desde el momento del diagnóstico en adelante (incluyendo el seguimiento). [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (2↑)</p>
<p>R76</p>	<p>Se recomienda que los equipos interdisciplinarios tengan protocolos para el manejo del estrés. Estos deben incluir recomendaciones para referencias y diferentes opciones de manejo. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla.</i> (2↑)</p>
<p>R77</p>	<p>Se recomiendan los grupos de apoyo psicológico con educación a las mujeres con cáncer de mama no metastásico, ya que parece mejorar la calidad de vida. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla.</i> (1↑)</p>

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes indicaron la gran importancia que para ellas tuvieron este tipo de grupos, en el conocimiento y fortalecimiento de los mecanismos de afrontamiento de su enfermedad, tratamientos y efectos secundarios. Las participantes recomiendan estos grupos de apoyo a todas las mujeres con cáncer de mama, ya sean metastásicos o no. Además, sugieren que dichos grupos estén disponibles en todos los hospitales que atienden mujeres con cáncer de mama.

<p>R78</p>	<p>Se recomienda, en las mujeres con cáncer de mama metastásico, la terapia grupal de apoyo psicológico, ya que mejora los síntomas por estrés traumático, cambios de humor y la percepción del dolor; aunque no esté asociado a una mayor sobrevida. Y se recomienda que la elección de la modalidad de tratamiento psicológico se base en la preferencia de la paciente. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla.</i> (1↑)</p>
-------------------	--

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes indicaron que desde su experiencia, la terapia grupal de apoyo psicológico fue de gran importancia en el proceso de su enfermedad, mejorando su calidad de vida.

R79	Se recomienda que las intervenciones psicológicas grupales estén disponibles para aquellas mujeres con cáncer de mama que sientan que estos grupos pueden satisfacer sus necesidades. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

R80	Se recomienda que la terapia cognitiva conductual (individual o grupal, según preferencia y disponibilidad) se ofrezca a las mujeres seleccionadas con desórdenes depresivos y de ansiedad, ya que muestran beneficios psicológicos durante el tiempo de seguimiento. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

R81	Se recomienda que las intervenciones psicológicas se implementen de acuerdo a los protocolos y procedimientos validados, usados en estudios que hayan reportado beneficios y en coordinación con los servicios de psicología. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

R82	Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama, brindarles información sobre su enfermedad (por medio de material escrito), para mejorar la comunicación efectiva el cual incluya respuesta a dudas frecuentes. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes manifestaron que complementando la información recibida por escrito, también es necesario que el médico/a les aclare todas sus dudas y temores, así como brindarles información clara y concisa sobre su enfermedad y el tratamiento que se les brinda.

R83	Se recomienda que en las citas de seguimiento de las mujeres con cáncer de mama, ellas participen en las decisiones acerca de su tratamiento (asumiendo que las pacientes desean participar en este proceso de decisión). [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes manifestaron la gran importancia que tiene el involucramiento activo de las pacientes en la toma de decisiones durante todas las fases de su enfermedad, desde el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Nutrición

R84	Se recomienda una dieta baja en grasa (20% del total de las calorías), ya que parece existir una tendencia en reducir la recaída del cáncer de mama. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

R85	Se podría considerar el consumo de al menos tres tazas de té verde al día, ya que podría reducir el riesgo de recurrencia del cáncer de mama. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)
------------	--

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes expresaron haber recibido información contradictoria sobre el consumo o no del té verde, por lo que se sienten temerosas de consumirlo. Recomiendan que se les brinde información clara, unificada y específica para cada caso particular.

R86	Se recomienda, en pacientes con cáncer de mama y en sobrevivientes, el ejercicio físico, ya que parece tener un efecto beneficioso en la calidad de vida, la función cardio-respiratoria, el funcionamiento físico y la fatiga. Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes expresaron la importancia y beneficios del ejercicio físico, y recomiendan que el mismo sea guiado por un profesional (terapeuta físicos, educador físicos, entre otros) capacitado y conocedor del proceso de su enfermedad.

R87	Se recomienda realizar ejercicio durante la terapia adyuvante para el cáncer de mama, ya que parece mejorar la condición física. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

R88	Se recomienda caminar durante el tratamiento del cáncer de mama, ya que puede mejorar la condición física cardio-respiratoria y en el auto-reporte de la función física. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

R89	Se recomienda a mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, realizar actividad física de moderada intensidad, ya que parece reducir de la mortalidad. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--



ESTADIFICACIÓN⁴⁷

Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer de mama (CA mama) se seguirá con la clasificación que se muestra en las siguientes tablas para la agrupación por estadios:

Definiciones del TNM⁴⁸

El incremento del uso de terapia neoadyuvante en cáncer de mama y el impacto pronóstico documentado de la extensión de la enfermedad post-neoadyuvancia y la respuesta al tratamiento, garantizan definiciones claras de uso del prefijo “yp” y la respuesta a la terapia. El uso de terapia neoadyuvante no cambia el estadio clínico (pretratamiento).

En cuanto a las reglas de TNM, el estadio clínico es identificado con el prefijo “c”. Además, el uso de la aspiración con aguja fina (FNA) y la biopsia del ganglio centinela antes de la terapia neoadyuvante, se denotan con los subíndices “f” y “sn”, respectivamente. Las metástasis nodales detectadas por FNA o por biopsia por aguja gruesa (core biopsy) se clasifican como macrometástasis (N1) sin importar el tamaño del foco tumoral en el espécimen patológico final. Por ejemplo, si antes de la terapia sistémica neoadyuvante, un paciente no tiene nódulos palpables pero tiene una biopsia FNA guiada por ultrasonido de un ganglio linfático axilar que es positivo, el paciente será categorizado como cN1 (f) para su estadio clínico (pretratamiento), y será considerado como estadio IIA. Igualmente, si la paciente tiene un ganglio centinela positivo identificado previo a la terapia sistémica neoadyuvante, la paciente será categorizada como cN1 (sn) (Estadio IIA).

Según las reglas del TNM, con la ausencia de evaluación patológica de T (remoción del tumor primario), la evaluación microscópica de los ganglios antes de la terapia neoadyuvante es todavía clasificada como clínica “c”.

Tumor primario (T)

La clasificación T del tumor primario es la misma a pesar de si es basada en criterios clínicos, patológicos o ambos. El tamaño debe ser medido al milímetro. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o ligeramente mayor que el corte para una determinada clasificación T, se recomienda que el tamaño sea redondeado al milímetro más cercano al corte. Por ejemplo, un tamaño reportado en 1.1 mm. se reporta como 1 mm., o un tamaño de 2.01 cm. se reporta como 2.0 cm. La designación debe hacerse con el subíndice “c” o “p” para indicar si la clasificación T fue determinada por medidas clínicas (examen físico o radiológico) o medidas patológicas, respectivamente. En general, la determinación patológica debe tener prioridad sobre las determinaciones clínicas del tamaño de T.

⁴⁷ Tomado de: AJCC (2010). *American Joint Committee on Cancer CANCER STAGING HANDBOOK*. 7th Edition. Chicago. pp: 438-443. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.cancerstaging.org/products/ajccproducts.html>

⁴⁸ TNM: Tumor, ganglio, metástasis.

Tumor primario (T)	
TX	Tumor primario no puede ser valorado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
Tis (LCIS)	Carcinoma lobular <i>in situ</i> .
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO se asocia con carcinoma invasivo y/o carcinoma <i>in situ</i> (DCIS y/o LCIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima que se asocian con enfermedad de Paget se categorizan basándose en el tamaño y características de la enfermedad del parénquima, a pesar de que la presencia de enfermedad de Paget debe ser notada.
T1	Tumor ≤ 20 mm en su dimensión más grande.
T1 mi	Tumor ≤ 1 mm en su dimensión más grande.
T1a	Tumor >1 mm pero ≤ 5 mm en su dimensión más grande.
T1b	Tumor >5 mm pero ≤ 10 mm en su dimensión más grande.
T1c	Tumor >10 mm pero ≤ 20 mm en su dimensión más grande.
T2	Tumor >20 mm pero ≤ 50 mm en su dimensión más grande.
T3	Tumor >50 mm en su dimensión más grande.
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos en piel).
<i>Nota:</i> Invasión de la dermis solamente no clasifica como T4.	
T4a	Extensión a pared torácica, sin incluir solamente adherencia o invasión de músculos pectorales.
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo peau d'orange) de la piel, que no cumplan los criterios de carcinoma inflamatorio.
T4c	T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio (ver "Reglas de Clasificación").

Postratamiento ypT.

La T clínica (pretratamiento) será definida por hallazgos clínicos y radiográficos, mientras que la T "y" patológica (postratamiento, ypT) será determinada por el tamaño patológico y la extensión. El ypT será medido como el foco único mayor de tumor invasivo, con el modificador "m" indicando focos múltiples. La medida del foco tumoral mayor no debe incluir áreas de fibrosis dentro del lecho tumoral.

La inclusión de información adicional en el reporte de patología, como la distancia sobre la cual los focos tumorales se extendían, el número de focos tumorales presentes, o el número de bloques en que aparece el tumor, pueden ayudar al clínico en la estimación de la extensión de la enfermedad. Una comparación de la celularidad en la biopsia inicial, con la del espécimen postratamiento también puede ayudar en la valoración de la respuesta.

Nota: Si un cáncer se había clasificado como inflamatorio antes de la quimioterapia neoadyuvante, la paciente será designada con cáncer de mama inflamatorio todo el tiempo, aún si la paciente tiene resolución completa de los hallazgos inflamatorios.

Ganglios linfáticos regionales (N)	
Clínica	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos (ej. previamente removidos).
N0	No hay metástasis en ganglios regionales.
N1	Metástasis móviles a nivel ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares.
N2	Metástasis en nivel ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que son clínicamente fijos o conglomerados (matted), o en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente detectados* en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes.
N2a	Metástasis en nivel ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (conglomerados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente* y en la ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular ipsilateral (nivel III axilar) con o sin involucramiento de ganglios axilares de nivel I, II; o en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente* con metástasis en ganglios axilares nivel I, II clínicamente evidentes; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin involucramiento de ganglios mamarios internos o axilares.
N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis en ganglios mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares.
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

* *Nota:*

“Clínicamente detectado” se define como detectado por estudios de imágenes (excluyendo linfoscintigrafía) o por examen clínico y con características altamente sospechosas de malignidad o una presunta macrometástasis patológica basado en biopsia por aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica detectada clínicamente por aspiración con aguja fina sin biopsia por escisión es designada con el sufijo (f), por ejemplo, cN3a(f). La biopsia excisional de un ganglio linfático o biopsia del ganglio centinela, en la ausencia de asignación de pT, es clasificado como N clínico, por ejemplo, cN1. La información relacionada con la confirmación del estatus ganglionar será designada según factores específicos del sitio, como clínica, aspiración por aguja fina, biopsia por aguja gruesa (core biopsy), o biopsia de ganglio centinela. La clasificación patológica (pN) se usa para escisión o biopsia del ganglio centinela solo en conjunción con la asignación de T patológica.

Ganglios linfáticos regionales (pN)	
Patológica (pN)*	
pNX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados (previamente removidos o no fueron removidos para estudios patológicos).
pN0	No hay metástasis de ganglios regionales identificados histológicamente.
<i>Nota:</i> Grupos de células tumorales aisladas (ITC) son definidas como agrupaciones pequeñas de células no mayores de 0.2 mm, o células tumorales únicas, o un grupo de menos de 200 células en una sola sección histológica. Los ITCs pueden ser detectados por histología de rutina o por métodos inmunohistoquímicos (IHC). Los ganglios que sólo contienen ITCs son excluidos del conteo total de ganglios positivos para propósitos de la clasificación N, pero debe ser incluido en el número total de ganglios evaluados.	
pN0(i-)	No hay metástasis histológicas en ganglios linfáticos regionales, IHC negativa.
pN0(i+)	Células malignas en ganglio(s) linfático(s) regional(es) no mayores de 0.2mm (detectados por H&E o por IHC incluyendo ITC).
pN0(mol-)	No hay metástasis histológicas en ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0(mol+)	Hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)** pero no hay metástasis detectadas por histología o por IHC en ganglios linfáticos regionales.
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, y/o en ganglios de cadena mamaria interna con metástasis detectadas por biopsia de ganglio centinela, pero no detectados clínicamente. ***
pN1mi	Micrometástasis (mayores de 0.2 mm. y/o más de 200 células, pero ninguna mayor de 2.0 mm.)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis mayor de 2.0 mm.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por biopsia del ganglio centinela pero no clínicamente detectadas. ***
pN1c	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectados por biopsia del ganglio centinela, pero no detectados clínicamente.
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios mamaros internos clínicamente detectados ***, en ausencia de metástasis en ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente detectados **** en ausencia de metástasis en ganglios axilares.
pN3	Metástasis en diez o más ganglios axilares, o ganglios infraclaviculares (nivel III axilar), o en ganglios mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente**** en presencia de uno o más ganglios axilares positivos de nivel I, II; o en más de tres ganglios axilares y en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por biopsia de ganglio centinela pero no detectados clínicamente***; o en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en diez o más ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm); o metástasis en ganglios infraclaviculares (ganglios axilares nivel III).

Ganglios linfáticos regionales (pN)	
pN3b	Metástasis clínicamente detectadas**** en ganglios mamarios internos ipsilaterales en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectados por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente detectados. ***
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

Notas:

* La clasificación está basada en la disección de ganglios linfáticos axilares con o sin biopsia de ganglio centinela. Clasificación basada exclusivamente en biopsia de ganglio centinela sin disección de ganglios axilares subsecuente es designada como (sn) por “sentinel node” (ganglio centinela), por ejemplo, pN0 (sn).

** RT-PCR: reacción reversa de cadena polimerasa/transcriptasa.

*** “No clínicamente detectado” se define como no detectado por estudios de imágenes (excluyendo linfoscintigrafía) o no detectado por examen clínico.

**** “Clínicamente detectado” se define como detectado por estudios de imágenes (excluyendo linfoscintigrafía) o por examen clínico y con características altamente sospechosas de malignidad o presuntas macrometástasis patológicas basadas en biopsia por aspiración con aguja fina con examen citológico.

Postratamiento ypN

- “N” postratamiento debe ser evaluada según los métodos clínicos N pretratamiento mencionados arriba. El modificador “sn” es usado solo si la evaluación del ganglio centinela se llevó a cabo luego del tratamiento. Si no hay subíndice, se asume que la evaluación del ganglio axilar fue por disección de ganglio axilar (“axillary node dissection - AND).
- La clasificación X será utilizada (ypNX) si no se desarrolló SN yp postratamiento ni AND.
- Las categorías N son las mismas que las utilizadas para pN.

Metástasis distantes (M)

Metástasis distantes (M)	
M0	No hay evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay evidencia clínica ni radiológica de metástasis a distancia, pero hay depósitos de células tumorales detectadas molecularmente o microscópicamente en sangre, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que no son mayores de 0.2 mm en una paciente sin síntomas ni signos de metástasis.
M1	Metástasis a distancia detectables, por medios clásicos clínicos o radiográficos y/o histológicamente confirmado mayor de 0.2 mm.

Clasificación postratamiento ypM:

La categoría M para pacientes tratados con terapia neoadyuvante es la categoría asignada en el estadio clínico, previo al inicio de la terapia neoadyuvante. La identificación de las metástasis a distancia luego del inicio de la terapia en los casos en que la evaluación preterapia no mostró metástasis, se considera como progresión de la enfermedad. Si se designó a una paciente con metástasis distantes detectables (M1) antes de quimioterapia, la paciente siempre será designada como M1.

Estadaje Anatómico / Grupos Pronósticos	
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1 * N0 M0
Estadio IB	T0 N1mi M0
	T1 * N1mi M0
Estadio IIA	T0 N1** M0
	T1 * N1 ** M0
	T2 N0 M0
Estadio IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Estadio IIIA	T0 N2 M0
	T1 * N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
Estadio IIIB	T3 N2 M0
	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
Estadio IIIC	T4 N2 M0
	Cualquier T N3 M0
Estadio IV	Cualquier T, Cualquier N M1

Notas:

- * T1 incluye T1mi.
- ** Tumores T0 y T1 con micrometástasis nodales sólo se excluyen del Estadio IIA y se clasifican como Estadio IB.
- M0 incluyen M0(i+)
- La designación pM0 no es válida, cualquier M0 debe ser clínica.
- Si una paciente se presenta como M1 previo a la terapia neoadyuvante sistémica, el estadio se considera Estadio IV y continúa siendo Estadio IV a pesar de la respuesta a la terapia neoadyuvante.
- La designación del estadio puede cambiarse si estudios de imágenes postquirúrgicas revelan

la presencia de metástasis a distancia, los estudios se llevan a cabo dentro de los 4 meses del diagnóstico en la ausencia de progresión de la enfermedad y que la paciente no haya recibido terapia neoadyuvante.

- La terapia postneoadyuvante se designa con los prefijos “yc” o “yp”. No se asigna un estadio si existe una respuesta patológica completa (CR) a la terapia neoadyuvante, por ejemplo, ypT0ypN0cM0.

Análisis Patológico

Como se ha mencionado anteriormente, algunas de las características tumorales evaluadas en el ejemplar patológico para estadiaje, incluyen tamaño tumoral, tipo histológico, presencia o no de ganglios linfáticos, invasión linfática, grado o diferenciación del tumor. Además, para efectos de pronóstico y tratamiento, es importante definir los subtipos moleculares de cáncer de mama. Esta división molecular puede sugerirse por medio de un análisis inmunohistoquímico, donde se evalúan los receptores hormonales estrógenos y progesterona (ER/PR), la sobre-expresión o amplificación del gen HER2 y el índice de proliferación celular ki-67⁴⁹.

Los subtipos luminal se forman de las hormonas que expresan los receptores de los cánceres de mama y tienen patrones de expresión que recuerdan el componente epitelial luminal de la mama. Dentro del grupo luminal hay al menos dos subtipos, luminal A y luminal B. Aunque ambos son receptor de la hormona que expresa, estos dos subtipos luminal tienen características distintivas. Luminal A tiene, en general, mayor expresión de genes relacionados con ER y una menor expresión de los genes proliferativos que el luminal B⁵⁰. El luminal B puede tener expresión asociada de la proteína HER 2.

El factor del receptor del crecimiento epidérmico humano 2 (HER2): El HER2 es una proteína transmembrana de la familia de los receptores de factores de crecimiento. Su sobre-expresión o amplificación está asociada a un índice de proliferación alto, alto grado histológico, asociado a ausencia de receptores hormonales y aumento en el riesgo de recaída⁵¹. El subtipo HER2-matriz se refiere al grupo más grande de los receptores hormonales negativos (bajo expresión de la ER y de genes relacionados con la matriz) los tumores identificados por la expresión génica⁵².

El Ki-67 es un índice de marcaje, un marcador de proliferación celular, es el medio para la identificación de subtipos de tumores, ayuda en diferenciar entre Luminal A y Luminal B⁵³.

En resumen y para efectos de esta guía se clasifican como:

- “Luminal A”: ER/PR+, Her2– and Ki67 < 14%.

⁴⁹ Tomado de Moore A., Appelbaum F., (2010). *American Society of Clinical Oncology Self Assessment Program*. Second edition, pp121-124.

⁵⁰ Tomado de Brenton J., Carey L., Ahmed A., (2005). *Molecular Classification and Molecular Forecasting*. Journal of Clinic Oncology, 23, 7350-7360. Consultado el 07/10/2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/online.uchc.edu/pubmed?term=brenton%20Molecular%20Classification%20and%20Molecular%20Forecasting>

⁵¹ Tomado de Moore A., Appelbaum F., (2010). *American Society of Clinical Oncology Self Assessment Program*. Second edition, pp121-124.

⁵² Tomado de Brenton J., Carey L., Ahmed A., (2005). *Molecular Classification and Molecular Forecasting*. Journal of Clinic Oncology, 23, 7350-7360. Consultado el 07/10/2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/online.uchc.edu/pubmed?term=brenton%20Molecular%20Classification%20and%20Molecular%20Forecasting>

⁵³ Tomado de: Goldhirsch, A., et al (2011). *Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. Annals of Oncology. Consultado el 15/11/2011 en <http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/8/1736.full.pdf+html>.

- “Luminal B”: ER/PR+, Her2– and Ki67 ≥ 14%.
- “Luminal Her2”: (Her2+ and ER/PR+), Her2 (Her2+, ER– and PR–).
- “Triple Negativo”; Basaloide y no Basaloide: (HER 2 –, ER/PR –).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA: ESTADIOS I al III

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

• Tiempos de espera para el tratamiento quirúrgico

*El consenso de expertos de la Association of Breast Surgery (BASO) británica, refiere que el Plan de Cáncer de la NHS indica que las pacientes con cáncer de mama operable, deben tener una espera máxima de 31 días desde su diagnóstico hasta su cirugía. En 2002, este estándar fue ampliado a un máximo de 62 días de espera para recibir el tratamiento si fue referida por un médico de atención primaria. Y 62 días de espera desde que se encontró un tamizaje con resultado anormal (a partir de diciembre de 2008). Para alcanzar estos se debe tener disponible el recurso y contar con el personal sanitario apropiado. La decisión de la fecha del tratamiento se toma en conjunto con el oncólogo tratante y evaluando el tratamiento más conveniente⁵⁴. **Calidad de Evidencia Baja** ⊕⊕○○ En el consenso de expertos de la European Society of breast cancer Specialists indican que las pacientes deben iniciar su tratamiento primario en menos de 4 semanas de haber recibido un diagnóstico definitivo⁵⁵. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○*

R1

Se recomienda en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama operable, recibir la cirugía antes de 4 semanas desde el momento de su diagnóstico definitivo. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)

Carcinoma *in situ*

• Carcinoma lobulillar

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

⁵⁴ Tomado de: BASO (2010). BASO Guidelines 2009 (Reviewed CNG June 2010). Association of Breast Surgery. Consultado el 29/11/2011, en <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/ABS-BASO-guidelines.pdf>

⁵⁵ Tomado de: EUSOMA (2010). 4th Edition of the European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. European Society of breast cancer Specialists. Consultado el 29/11/2011, en <http://www.eusoma.org/doc/EusomaBURequirements2010.pdf>

Noventa y nueve pacientes con carcinoma lobular in situ (LCIS) de mama, no tratadas con mastectomía, fueron identificadas en una revisión de biopsias de mama consecutivas llevadas a cabo en el Memorial Hospital entre 1940 y 1950. Se obtuvo un seguimiento promedio de 24 años, con el fin de determinar la frecuencia de carcinoma de mama subsiguiente. Se realizó un análisis detallado de las características clínicas y patológicas importantes, para identificar factores predictivos que sirvieran para distinguir a las pacientes con mayor y con menor riesgo de carcinoma subsiguiente. Se diagnosticaron 39 carcinomas de mama, además de los LCIS originales, en un total de 32 pacientes. La mitad de los carcinoma ocurrieron en la misma mama y la otra mitad ocurrieron en la mama contralateral. La tasa de riesgo para carcinoma subsiguiente incrementó, conforme se incrementó la duración del seguimiento y al aumentar la edad. Al compararse con datos de la población general, la frecuencia de carcinoma de mama subsiguiente fue nueve veces mayor que lo esperado, y las muertes a causa de carcinoma de mama fueron 11 veces más frecuentes que lo esperado. Ninguna de las opciones recomendadas actualmente como terapia son completamente satisfactorias. El seguimiento sin cirugía adicional debe ser considerado como un procedimiento de investigación, hasta que haya más información disponible. Esta recomendación debe realizarse solo si médico y paciente están preparados para aceptar la responsabilidad de una supervisión de por vida. En la actualidad, consideramos imprudente en la mayoría de los casos recomendar la mastectomía ipsilateral con disección axilar baja y biopsia concurrente de la mama contralateral. La mastectomía contralateral es más apropiada cuando se ha detectado carcinoma en una biopsia⁵⁶. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

R2

Se recomienda, en mujeres pre y posmenopáusicas con carcinoma lobulillar in situ, realizar en forma individualizada: observación con o sin tamoxifeno o en ciertas circunstancias mastectomía bilateral ± reconstrucción. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En Junio 1992, un ECA (P- 1: the NSABP implemented the prevention trial) de 13,388 mujeres con riesgo alto de cáncer de mama fueron aleatorizadas y asignadas para recibir tratamiento con placebo o con tamoxifeno (20 mg/día) por cinco años. El tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer de mama invasivo en 49% ($p < 0.00001$). La incidencia acumulativa de cáncer invasivo durante 69 meses de seguimiento fue 43 versus 22 por 1000 mujeres en los grupos de placebo y tamoxifeno, respectivamente. La reducción del riesgo se presentó en todos los grupos de edad, y fue 44% en mujeres de 49 años y menores, de 51% en las mujeres entre 50 y 59 años de edad, y 55% en las mujeres mayores de 60 años. En las mujeres con historia de carcinoma lobulillar in situ o hiperplasia atípica, el riesgo de cáncer invasivo se redujo en 56% y 86% respectivamente. El riesgo también se redujo en mujeres con cualquier categoría de riesgo predictivo a 5 años. El tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer de mama no invasivo en 50% ($p < 0.002$). Particular importancia tiene el hallazgo de que este fármaco reduce la ocurrencia

⁵⁶ Tomado de: Rosen P, Kosloff C., Lieberman P. et al. (1978). Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. The American journal of surgical pathology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Citado en la NCCN (2010). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Consultado el 07/10/2010 en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

de tumores ER-positivos en 69%, mientras que no hubo tanta reducción en la ocurrencia de tumores ER-negativos⁵⁷. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

La anterior evidencia científica demuestra que la administración de tamoxifeno podría reducir el riesgo de aparición de lesiones malignas en pacientes con factores de riesgo alto.

R3

Se recomienda, en mujeres con factores de riesgo alto de cáncer de mama, la administración de tamoxifeno durante un período de cinco años, ya que es efectivo en disminuir el riesgo de cáncer de mama invasivo y la recurrencia de tumores ER-positivos. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

• Carcinoma ductal *in situ*

El carcinoma ductal *in situ* se caracteriza por la proliferación de células epiteliales malignas dentro del sistema ductolobulillar, sin que se observe invasión del estroma en el estudio rutinario mediante microscopio óptico. El carcinoma ductal *in situ* puede presentarse como un nódulo palpable o como una lesión no palpable detectada a través de mamografía, habitualmente en forma de microcalcificaciones. El nódulo palpable es una entidad poco frecuente que habitualmente no se puede distinguir del carcinoma infiltrante. Era la presentación clínica más frecuente antes de la generalización del uso de la mamografía como método de diagnóstico precoz. En la actualidad, la presentación más frecuente es la no palpable, a causa del incremento del uso de la mamografía y la puesta en marcha de programas de cribaje.

*Los pacientes con carcinoma ductal in situ pueden ser manejados quirúrgicamente, ya sea con mastectomía o con tumorectomía conservadora. No se identificaron estudios aleatorizados diseñados directamente para comparar los resultados de estos tipos de cirugía. En el estudio NSAPB B-06 de cirugía conservadora de mama, los pacientes con cáncer de mama invasivo temprano se colocaron dentro de tres posibilidades terapéuticas: mastectomía total, solamente tumorectomía o tumorectomía más radiación postoperatoria. Un subgrupo de análisis de este estudio mostró que la tasa de recurrencia de cáncer de mama ipsilateral era 43% (9/21) en el grupo de solo tumorectomía, y 7% (2/27) en el grupo de tumorectomía más radiación, no se presentaron recidivas locales en el grupo de mastectomía. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○ Un metaanálisis de estudios de cohorte de pacientes con carcinoma ductal in situ que habían sido tratados con mastectomía o con cirugía conservadora de mama, también incluía el estudio NSAPB B-06 mencionado previamente. Las tasas reportadas de recurrencia local a 5 años eran más altas en pacientes tratados con cirugía conservadora de mama, con o sin radiación (21.5%, 95% intervalo de confianza [IC], 14% a 30.7%), versus aquellos tratados con mastectomía (4.6%, 95% IC, 2.3% a 7.6%). Las tasas de mortalidad a los 5 años fueron similares para pacientes tratados con cirugía conservadora de mama o con mastectomía (4.2%, 95% CI, 1.4% a 8.5% y 3.9%, 95% CI, 1.7% a 6.8% respectivamente). La interpretación*

⁵⁷ Tomado de: Fisher B., (1999). Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. CA: a Cancer journal for Clinicians. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/49/3/159>. Citado en la NCCN (2010). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Consultado el 07, 10, 2010 en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

de estos datos es limitada a gran escala por comparación de estudio transversal, falta de randomización, falta de grupos de comparación en algunos estudios⁵⁸. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○ Tres grandes estudios aleatorizados detectaron un beneficio significativo de la radiación de mama ipsilateral luego de la cirugía conservadora de mama, en reducir el riesgo de recurrencia en mama, ya sea invasiva o no invasiva, en la mama ipsilateral. Los estudios reportaron un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama contra lateral, en aquellos que recibieron radioterapia. Si esto se debiera a la radioterapia, entonces se esperaría que el cáncer nuevo primario estuviera localizado predominantemente a nivel medial, lo cual no fue el caso⁵⁹. En el estudio NSABP B-17, 818 mujeres con carcinoma ductal in situ, tratadas con tumorectomía con márgenes limpios, se aleatorizaron a uno de dos posibles opciones: irradiación de mama (5000 cGy, en 25 fracciones por cinco semanas) o solamente observación. En un seguimiento de 12 años, hubo una reducción significativa de recurrencia de tumor de mama ipsilateral con radiación (16.4% versus 7%, $p < 0.001$). Hubo una reducción significativa en la tasa a cinco años de recurrencia local no invasiva de 14.1% a 7.8% ($p = 0.001$). No se observó diferencia significativa en la supervivencia general (87% en el grupo de cirugía más radioterapia versus 86% en el grupo de solo cirugía, $p = 0.80$). Casos de cáncer de mama contra lateral se presentaron en 4.5% de pacientes en el grupo de solo tumorectomía y en 7.3% de pacientes en el grupo de tumorectomía más radioterapia, en un seguimiento de 12 años. (no significativo)⁶⁰. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕ El estudio EORTC 10853 exploró el rol de la radioterapia en la cirugía conservadora de mama para pacientes con carcinoma ductal in situ. Mujeres con carcinomas ductales in situ que midieran 5 cm. o menos, se trataron con escisión local y fueron aleatorizadas a: ningún otro tratamiento ($n = 503$) o a radioterapia ($n = 507$). La tasa a 4 años de no recaída local para pacientes que no recibían ningún tratamiento fue 84%, comparado con 91% de pacientes en el grupo de radioterapia (log rank $p = 0.005$; hazard ratio = 0.62). El grupo de radioterapia, comparado con el grupo sin tratamiento, tenía un riesgo reducido de recurrencia invasiva de 8% a 4% (hazard ratio 0.60, IC 0.37 a 0.97) y de recurrencia no invasiva de 8% a 5% (hazard ratio 0.65, IC 0.41 a 1.03). No hubo diferencias significativas en metástasis a distancia, muerte o supervivencia libre de eventos⁶¹. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕ El estudio UK DCIS comparó la eficacia de la escisión local amplia sola, con escisión seguida por radioterapia, o escisión seguida por tamoxifeno por 5 años, o ambas, en reducir la incidencia de carcinoma ductal in situ recurrente ipsilateral o cáncer de mama invasivo. El estudio apoyó el hallazgo de que la radioterapia reduce el carcinoma ductal in situ recurrente y la enfermedad invasiva⁶². **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

⁵⁸ Tomado de: SING (Actualizada 2007). *Guidelines: Management of breast cancer in women*. pp. 10. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

⁵⁹ Tomado de: SING (Actualizada 2007). *Guidelines: Management of breast cancer in women*. pp. 11. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

⁶⁰ Ídem; 2007.

⁶¹ Ídem; 2007.

⁶² Ídem; 2007.

R4

Se recomienda, en mujeres con carcinoma ductal *in situ*, realizar la resección de la lesión, ± radioterapia en caso de cirugía conservadora, ya que es efectiva en reducir el riesgo de recurrencia invasiva o no invasiva, en la mama ipsilateral. Considerar la utilización de tamoxifeno en pacientes con receptores hormonales positivos. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)**

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

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

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

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 813 pacientes con carcinoma ductal in situ (DCIS) localizado y márgenes negativos por enfermedad luego de escisión local (LE), fueron asignadas al azar a ninguna terapia adicional o a irradiación de mama en el Proyecto National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP), estudio B-17 y 1799 pacientes fueron asignadas al azar a recibir placebo o tamoxifeno luego de LE + radioterapia en otro estudio, estudio B-24. Un disección estándar de ganglios axilares (ALND) fue desarrollado en 253 pacientes en el NSABP B-17 y en 162 en el NSABP B-24. Se encontró que en el NSABP B-17, siete pacientes desarrollaron recurrencia nodal ipsilateral (INR). La tasa global de INR fue 0.83/1000 pacientes-año. En el NSABP B-24, la tasa global de INR fue 0.36/1000 pacientes-año. El INR puede considerarse un sustituto del involucramiento axilar en el momento del diagnóstico de carcinoma ductal in situ (DCIS). INR en pacientes con DCIS tratados de manera conservadora es extremadamente raro. Nuestros hallazgos no apoyan el uso de rutina de biopsia del ganglio centinela (SBN) en pacientes con DCIS localizados tratados de manera conservadora⁶³. Calidad de Evidencia ALTA ⊕⊕⊕⊕

⁶³ Tomado de Julian T., Land S., Fourchotte V., et al. (2007). Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? Annals of surgical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. PMID: 17534687. Citado en la NCCN (2010). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Consultado el 07/10/2010 en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

La biopsia del ganglio centinela (SNL), un nuevo estándar de tratamiento para el estadiaje del cáncer de mama invasivo, continua siendo controversial para carcinoma ductal in situ (DCIS). A pesar de que el DCIS tiene una historia natural en que la sobrevida libre de enfermedad distante a largo plazo (DDFS) es 98% a 99% y las metástasis ganglionares axilares son históricamente raras, tres series recientes de DCIS han encontrado sorprendentemente metástasis SNL en 6% a 13% de pacientes. El argumento más fuerte para la biopsia SLN en DCIS es la incertidumbre diagnóstica y el error de muestreo inherente de las técnicas patológicas convencionales. La cirugía definitiva (escisión o mastectomía) revela cáncer invasivo en 10% a 21% de los pacientes con diagnóstico preoperatorio de DCIS por biopsia quirúrgica o por aguja, todas las cuales se convierten en candidatas convencionales de biopsia SLN. En ausencia de invasión comprobada, la mayoría de SLN positivos en DCIS son micrometástasis detectadas por hematoxilina-eosina y series de inmunohistoquímica. Un aumentado cuerpo de evidencia sugiere que estas son pronósticamente significativas, no artefactos. Se propone que los pacientes DCIS con SLN positivo tienen cáncer invasivo oculto, y que lo mismo puede haber sido cierto para el 1% - 2% de pacientes con DCIS quienes desarrollaron metástasis a distancia, ya fuera luego de una recurrencia local invasiva o como un primer evento. Además se sugiere que el diagnóstico de DCIS abarca dos poblaciones de pacientes: 1) una mayoría (quizás 90%) con verdadera enfermedad in situ (o invasión pronósticamente insignificante), SLNs negativos y en DDFS esperado de 100%, y 2) una minoría (quizás 10%) con invasión oculta, SLNs positivos, y un DDFS esperado de quizá 90%. En espero de la elaboración de modelos predictivos para la identificación preoperatorio de esta minoría de pacientes con DCIS y SLN positivo, la biopsia SLN está indicada en cualquier paciente con DCIS quien pudiera tener un cáncer invasivo subyacente, especialmente aquellas que requieren mastectomía. En DCIS, la biopsia SLN en última instancia puede probar ser un examen de screening más sensitivo para invasión oculta que el mismo examen de la mama.⁶⁴ **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

R5	Se recomienda, en mujeres con carcinoma <i>in situ</i> extenso (más de 4 cm) y/o de alto grado, considerar el estudio de la axila mediante ganglio centinela, ya que podría ayudar en la detección de una posible metástasis. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)
-----------	--

El ECA P-1. ha reportado que el uso de tamoxifeno en mujeres con carcinoma ductal in situ se asocia con una recurrencia de enfermedad más baja, particularmente en mujeres menores de 50 años o con enfermedad con receptores positivos. Basado en esto, se recomienda que las mujeres deban ser informadas de la opción de terapia con tamoxifeno por 5 años y de los riesgos y beneficios asociados al uso de tamoxifeno, pero de que el beneficio absoluto es pequeño⁶⁵. **CGPC. Calidad de la Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

⁶⁴ Tomado de: Cody H.3rd, Van Zee K., (2003). Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. PMID: 19768878. Citado en la NCCN (2010). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Consultado el 07, 10, 2010 en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

⁶⁵ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 12. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

El tratamiento posquirúrgico con tamoxifeno se debe considerar a la hora de evitar tanto la recidiva local como la aparición de un cáncer contra lateral, ya que ha demostrado reducir el porcentaje de recidiva local, pero no mejora la supervivencia en pacientes con sobreexpresión o amplificación de HER⁶⁶. Esta decisión debe tomarse de acuerdo con la paciente y con una valoración de los riesgos y beneficios, teniendo en cuenta el buen pronóstico de la enfermedad. **CGPC**

R6

Se recomienda informar a las mujeres con carcinoma ductal *in situ* de la opción de cirugía ± radioterapia dependiendo del tipo de cirugía realizada, seguida de tamoxifeno por 5 años en caso de tener receptores hormonales positivos, ya que el tamoxifeno disminuye la recidiva local y la aparición de un cáncer contra lateral [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)**

Carcinoma infiltrante

• Tratamiento quirúrgico

1. Tratamiento conservador

*El estudio de conservación de Milán actualizado, comparó la eficacia de la mastectomía radical con la eficacia de la cirugía conservadora de mama más radioterapia en 701 mujeres (349 mastectomía, 352 conservación) por 20 años. Los resultados mostraron un incremento en la recurrencia local en el grupo de conservación (incidencia acumulativa de 8.8% versus 2.3% luego de 20 años). No hubo diferencia en la sobrevida a largo plazo entre los dos grupos. A los 20 años, las muertes por cualquier causa, eran de 41.7% en el grupo conservador versus 41.2% en el grupo de mastectomía. Las muertes por cáncer de mama fueron 26.1% y 24.3% respectivamente. El estudio concluyó que la cirugía conservadora de mama es el tratamiento de elección en mujeres con cáncer de mama relativamente pequeño⁶⁷. **Calidad de la Evidencia ALTA ⊕⊕⊕⊕** Un estudio conducido por el Grupo Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) comparó la eficacia de la mastectomía contra la conservación, con o sin radioterapia. El estudio, que involucró a 1851 mujeres, notó un incremento en la recurrencia local cuando se omitía la radioterapia luego de la cirugía conservadora. No hubo diferencia significativa entre la sobrevida libre de enfermedad, sobrevida distante libre de enfermedad, y sobrevida general entre los tres grupos. La terapia de radiación se asoció con una ligera disminución en las muertes debidas al cáncer de mama. También hubo un incremento en las muertes debidas a otras causas. Este aumento puede ser resultado del uso de técnicas viejas de radioterapia. El estudio concluyó que la tumorectomía y la radiación son una terapia apropiada para mujeres con cáncer de mama, cuando los márgenes del espécimen resecado están libres de tumor y un resultado cosmético aceptable pueda ser obtenido⁶⁸. **Calidad de la Evidencia ALTA ⊕⊕⊕⊕** El estudio European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) comparó la mastectomía radical modificada con la cirugía conservadora de mama y comparó la calidad de vida entre los dos grupos; con 278 pacientes que completaron*

⁶⁶ Tomado de: Fisher B., (1999). Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. CA: a Cancer journal for Clinicians. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/49/3/159>.

⁶⁷ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 7. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

⁶⁸ Ídem; 2007.

cuestionarios sobre calidad de vida a los dos años. El grupo de conservación mostraba un beneficio significativo de imagen corporal y satisfacción. No había diferencias significativas con relación al riesgo de la recurrencia⁶⁹. **Calidad de la Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕ Varios estudios controlados aleatorizados (ECA) han comparado la adición/omisión de radioterapia luego de la cirugía conservadora de mama. El grupo de Milán concluyó que la radioterapia es necesaria en todas las mujeres menores de 55 años, opcional en mujeres de 55 a 65 años con ganglios negativos, y que puede evitarse en mujeres mayores de 65 años. Los resultados se relacionan con la cuadrantectomía, donde los riesgos de recurrencia local son menores, reflejando el margen mucho más amplio de tejido normal resecado. Muchos cirujanos del Reino Unido realizan cirugías mucho más conservadoras, con márgenes más angostos. Otro estudio aconseja que la radioterapia es necesaria en todos los casos, aún cuando hay características pronósticas favorables. Una actualización del estudio NSABP B-06 concluyó que ninguna característica clínica o patológica permite la omisión de la radioterapia luego de la cirugía conservadora⁷⁰. **Calidad de la Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

Una Revisión Sistemática (RS) y un ECA subsiguiente, encontraron que la adición de radioterapia a la cirugía conservadora de mama reducía el riesgo de recurrencia local, comparado con solamente la cirugía conservadora de mama. La revisión encontró que la radioterapia postoperatoria reducía significativamente el riesgo anual de mortalidad por cáncer de mama comparado con los que no llevaron radioterapia; pero encontró que no hay diferencia significativa entre estos dos tratamientos, en el riesgo anual de mortalidad por cualquier causa odds ratio (OR) para mortalidad de cáncer de mama (0.86; p=0.04), OR para mortalidad de cualquier causa (0.94; p>0.1). La revisión encontró que la radioterapia postoperatoria disminuía significativamente el riesgo anual de recurrencia local ipsilateral, comparado con aquellos sin radioterapia postoperatoria (OR 0.32; p<0.00001). También indicaba que la radioterapia aumentaba la tasa anual de muertes no causadas por cáncer de mama, comparado con los que no tenían radioterapia, este aumento era de significancia limítrofe "borderline" (OR 1.34; p=0.05)⁷¹. **Calidad de la Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

Un ECA subsiguiente, que involucraba a 1187 mujeres con cáncer de mama invasivo en estadios I-II, con ganglios negativos, encontró que no hay diferencia significativa en la supervivencia general entre radioterapia adyuvante y el no uso de radioterapia adyuvante, pero encontraron que la radioterapia adyuvante reducía significativamente la recurrencia en la mama ipsilateral, comparada con las que no tuvieron radioterapia adyuvante, a cinco años (supervivencia general a cinco años: (RR) 1.16, 95% (IC) 0.81 a 1.65; recurrencia en mama ipsilateral a cinco años: riesgo absoluto 14% sin radioterapia versus 4% con radioterapia; RR 3.33, 95% IC 2.13 a 5.19)⁷². **Calidad de la Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

Se identificaron una Revisión Sistemática (RS) y un ECA adicional, que comparaban radioterapia luego de cirugía de mama conservadora versus mastectomía simple o mastectomía radical modificada en mujeres con cáncer de mama invasivo. La revisión encontró que no hay diferencia significativa en el riesgo anual de muerte luego de 10 años (OR 1.02; p= 0.7),

⁶⁹ Ídem, 2007

⁷⁰ Ídem, 2007

⁷¹ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 13-14. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

⁷² Ídem, 2007

*o riesgo anual de cualquier recurrencia o recurrencia local (OR general para cualquier recurrencia: mastectomía versus conservación de mama más radioterapia 0.96, 95% IC 0.88 a 1.04; riesgo absoluto (RA), para recurrencia local: 6.2% con radioterapia luego de cirugía conservadora de mama versus 5.9% con mastectomía radical; no significativo)⁷³. **Calidad de la Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

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

R7

Se recomienda, en mujeres con carcinoma infiltrante, la cirugía conservadora (con márgenes no afectados), la biopsia de ganglio centinela y/o linfadenectomía axilar y la radioterapia, ya que su efectividad es similar en cuanto a la disminución del riesgo anual de recurrencia en comparación con la mastectomía radical modificada. [E] *Recomendación fuerte a favor de utilizarla.* (1↑)

2. Tumorectomía con técnicas oncoplásticas

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

3. Mastectomía

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

⁷³ Ídem, 2007

3.1 Mastectomía con reconstrucción inmediata

Cuando se opte por la mastectomía, se puede plantear la reconstrucción inmediata, con el objetivo de disminuir el impacto psicológico. Estas situaciones están representadas por tumores que comprometen un volumen muy importante de la glándula mamaria, bien sea por su relación entre el tamaño del tumor y el volumen de la mama o bien por ser multicéntricos, y otras indicaciones como la posibilidad de evitar, en principio, la radioterapia, el difícil control radiológico o el deseo de la mujer; en otras ocasiones, por afectación de la piel o por compromiso del complejo areola-pezón.

Los métodos de reconstrucción más utilizados son el colgajo del músculo recto abdominal (TRAM), los expansores mamarios, el colgajo del músculo dorsal ancho y los colgajos microquirúrgicos de vasos perforantes (DIEP). Si se prevé un tratamiento con radioterapia, debe remarcarse que los expansores provocan dificultades técnicas para la realización de este tratamiento.

3.2 Reconstrucción mamaria diferida

No hay ningún tipo de contraindicación relacionada con el estadio del cáncer para indicar una reconstrucción mamaria. Las contraindicaciones están relacionadas con la edad o con la enfermedad de base de la paciente. No hay un periodo de tiempo definido después del tratamiento primario para que se pueda practicar la reconstrucción mamaria. El tipo de técnica que se debe utilizar dependerá de cada caso, y varía desde la colocación de un expansor y posteriormente una prótesis de silicona, la utilización de un colgajo abdominal o técnicas mixtas que combinan la prótesis de silicona con el colgajo de dorsal⁷⁴. **CGPC**

R8

Se recomienda que en los casos en que no fue posible hacer la reconstrucción mamaria inmediata hacerla de forma diferida. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes indicaron que es siempre importante que el profesional de la salud le brinde a la paciente la opción de la reconstrucción diferida posterior a la mastectomía, con el fin de minimizar el esperable impacto emocional de la última intervención. Además, las pacientes indican que según su experiencia, recomiendan la reconstrucción diferida, con el fin de que la paciente se haya recuperado física y psicológicamente de los tratamientos a los deben ser sometidas.

4. Cirugía de áreas ganglionares

La diseminación de enfermedad metastásica a los ganglios axilares es el indicador pronóstico más significativo y se utiliza como uno de los mayores determinantes de la terapia adyuvante sistémica apropiada.

⁷⁴ Tomado de: NCCN (2010). *Practice Guidelines in Oncology-: Breast Cancer*. Consultado el 07, 10, 2010 en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.

La cirugía axilar es necesaria para adecuar el estadio y el tratamiento del cáncer de mama invasivo. El “vaciado ganglionar” también se utiliza para tratar la enfermedad metastásica, removiéndolo quirúrgicamente de la axila afectada⁷⁵.

4.1 Disección del ganglio centinela

*En una revisión sistemática que incluía 69 estudios, con un total de 8 059 pacientes. El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela se utiliza ampliamente para reducir las complicaciones asociadas con la disección completa de los ganglios linfáticos axilares, en pacientes con bajo riesgo de carcinoma de mama. La proporción de pacientes que han tenido un mapeo exitoso del ganglio centinela oscila entre el 41% y el 100%, con más del 50% de los estudios reportando una tasa <90%. La tasa de falsos negativos (la posibilidad de que el paciente tenga ganglio centinela negativo cuando tiene ganglios axilares positivos por disección) oscila entre el 0% al 29%, con promedio general de 7.3%. Once estudios (15.9%) reportaron una tasa de falsos negativos de 0.0, mientras 26 estudios (37.7%) reportaron una tasa >10%. Se observaron correlaciones inversas significativas entre la tasa de falsos negativos y tanto el número de pacientes estudiados ($r = -0.42$; $P < 0.01$) y la proporción de pacientes quienes tuvieron un mapeo exitoso de ganglio centinela ($r = -0.32$; $P = 0.009$). Los clínicos deben tener presente las amplias variaciones en las tasas de mapeo exitoso, así como de la necesidad de tener un tiempo para el aprendizaje de la técnica⁷⁶. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○ En un ECA ($n=516$) que comparaba la biopsia del ganglio centinela (+ evacuación si el ganglio centinela era positivo) (grupo 1), con biopsia del ganglio centinela seguido por evacuación (grupo 2), se encontraron metástasis axilares durante la cirugía en 92 pacientes del grupo 1 y en 82 pacientes del grupo 2. La tasa de falsos negativos en el grupo 2 fue de 8.8% (se encontraron metástasis axilares durante la evacuación en 8 pacientes en quienes la biopsia del ganglio centinela era negativa). Durante un seguimiento promedio de 46 meses, no hubo recurrencias axilares clínicas en ninguno de los grupos. La incidencia de metástasis axilares en pacientes con biopsia de ganglio centinela negativa parece ser baja. Existe una amplia variación en los resultados reportados de la biopsia de ganglio centinela, pero la tasa de falsos negativos parece disminuir cuando aumenta la proporción de pacientes para quienes el mapeo es exitoso⁷⁷. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○ En un ECA de la American College of Surgeons Oncology Group Z0011 en fase 3 conducido en 115 ciudades se enrolaron pacientes desde mayo de 1999 a diciembre del 2004. Se reclutaron 891 mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama invasivo T1-T2, adenopatías no palpables e identificados uno o dos ganglios centinelas con metástasis, las cuales recibieron disección del ganglio centinela (SLND) y lumpectomía; se aleatorizaron a recibir disección de nódulos linfáticos axilares (ALND) versus no ALND, con un seguimiento de 6.3 años. Terapia sistémica*

⁷⁵ Tomado de: SING (Actualizada 2007). *Guidelines: Management of breast cancer in women*. pp. 8. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

⁷⁶ Tomado de: Kim T., Giuliano A., Lyman G., (2006). *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis*. Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16329134>. Citado por EMB Duodecim Guideline en Evidences Summaries: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti#R1>

⁷⁷ Tomado de: Veronesi, U., (2003). *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer*. The New England journal of medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904519>. Citado por EMB Duodecim Guideline en Evidences Summaries: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti#R1>

*adyuvante fue dada a discreción del médico tratante. El ensayo fue concluido prematuramente por que las tasas de mortalidad fueron menores a las esperadas y poseyó inadecuado poder estadístico. Los resultados de la comparación entre ALND vrs no ALND fueron: recurrencia local de 3.6% vrs 1.8% (no significativo), recurrencia regional en axila ipsilateral en 0.5% vrs 0.9% (no significativo), terapia sistémica adyuvante en 96% vrs 97% (no significativo). La media de tiempo de recurrencia local y regional fue muy parecida para ambos grupos. Un análisis post-hoc de este ensayo sobre la supervivencia a 5 años, de la comparación entre ALND vrs no ALND fue de: 91.8% vrs 93.5% (no significativo). Los autores concluyeron que no hubo diferencia en cuanto a tasas de recurrencia y supervivencia a 5 años entre las pacientes con cáncer de mama invasivo T1-T2, adenopatías no palpables e identificados uno o dos ganglios centinelas con metástasis tratadas con SLND comparadas con ALND⁷⁸. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○*

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

La disección del ganglio centinela, que tiene un alto valor predictivo negativo, se encuentra indicada en tumores de hasta 3 cm. Con ciertos criterios de exclusión, según el consenso español en Salamanca y Valencia (2001) y el de Filadelfia en EEUU, (2001), que son: cirugía axilar o mamaria reciente, radioterapia o quimioterapia previa, multicentricidad y multifocalidad tumoral.

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

R9	Se recomienda realizar la técnica del ganglio centinela en pacientes con carcinomas infiltrantes T1 y T2 y sin ganglios clínicamente sospechosos, ya que parece reducir las complicaciones asociadas con la disección completa de los ganglios linfáticos axilares. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla.</i> (1↑)
-----------	--

⁷⁸ Tomado de: Giuliano A., Hunt K., Ballman K et al (2011). Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial. JAMA. Consultado en 04, 01, 2011 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304082?dopt=Abstract>. Citado por DynaMed en: <http://dynaweb.ebscohost.com/Detail?sid=91cfbe4b-f7e2-4526-b8a1-3ebbfbac31c0@sessionmgr15&vid=&db=dme&ss=AN+%22900237%22&sl=ll>

En la reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama, realizada en Murcia el 24 de noviembre de 2006 y presentada, bajo los auspicios de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, en Madrid el 2 de marzo del 2008, se aceptan los criterios que se presentan a continuación para la realización de la mencionada técnica:

Criterios de indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela ⁷⁹	
1	Carcinomas infiltrantes de hasta 3 cm de diámetro (aceptable en pacientes T2 con axila negativa, clínica y ecográficamente, con o sin punción con aguja fina).
2	En tumores multifocales es posible y en los multicéntricos es aceptable, aunque con pruebas limitadas.
3	En casos de carcinoma <i>in situ</i> con masa palpable, tumor intraductal extenso (superior a 4 cm) y/o de alto grado y/o con comedonecrosis y/o que se tratarán con mastectomía.
4	En el cáncer de mama masculino se puede aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en el femenino.
5	La realización de una biopsia escisional previa no contraindica la realización de la técnica, siempre que no haya criterios de exclusión y se realice antes de un mes.
6	Es aceptable, con un buen grado de comprobación científica, previamente al tratamiento general primario con finalidad de rescate para cirugía conservadora.

Criterios de exclusión o contraindicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela ⁸⁰	
7	Verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, como mínimo, estudio citológico compatible con metástasis a los ganglios linfáticos sospechosos.
8	Existencia de intervención quirúrgica y/o radioterapia previa.
9	Carcinoma inflamatorio.
10	No está indicada antes de terapia general primaria en el carcinoma localmente avanzado con intención terapéutica, ni después de terapia general primaria, excepto en el caso de un ensayo clínico específico para el estudio y validación de la técnica.
11	No existen resultados para recomendar la técnica en las mujeres gestantes.
12	No existen resultados para recomendar la técnica en los casos de cirugía plástica previa de aumento o reducción mamaria.
13	No existen resultados para recomendar nuevamente la técnica en los casos de cirugía conservadora previa con ganglio centinela.

4.2. Disección axilar

En un ECA que comparaba a 232 pacientes con “vaciamiento ganglionar”, contra 234 pacientes quienes recibieron “muestreo ganglionar” y radioterapia para ganglios positivos, con un seguimiento promedio de 4.1 años, se encontró que no había diferencia significativa en recurrencia local o a distancia (14 versus 15 pacientes, y 8 versus 7 pacientes). No hubo diferencias reportadas en las tasas de supervivencia a los 5 años (82.1% vs 88.6%; p=0.20) o en la supervivencia libre de enfermedad (79.1% vs 76%; p=0.68). La “vaciamiento ganglionar se asoció con riesgo significativo de linfedema de extremidad superior, cuando se comparó con

⁷⁹ Modificado de: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. (Actualizada 2008). Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña: Oncoguía de mama. Barcelona, España. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2897/oncoguia2008mama.pdf>

⁸⁰ Ídem

“muestreo ganglionar”. La radioterapia se asoció con una reducción significativa en el arco de movilidad del hombro en 3 años. La cirugía axilar puede reducir el riesgo de recurrencia axilar⁸¹. **Calidad de la Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕ La necesidad de disección de ganglios axilares en cáncer de mama temprano es controversial. La disección axilar no debe ser omitida; una revisión retrospectiva de 547,847 mujeres con cáncer de mama en estadios I o II, tratadas en hospitales de EEUU de 1985 a 1995, para mujeres con estadio I, la sobrevida relativa a 10 años fue de 85% para aquellas tratadas con mastectomía parcial; 66% para mujeres que tuvieron cirugía conservadora de mama sin disección axilar, 94% para las que tuvieron cirugía conservadora de mama con disección axilar seguidas de radiación, 85% para cirugía conservadora de mama y radiación, 86% para cirugía conservadora de mama, disección axilar, radiación y quimioterapia, 58% para cirugía conservadora de mama y radiación y quimioterapia⁸². **Calidad de la Evidencia BAJA** ⊕⊕○○ La disección de ganglios puede no ser necesaria en pacientes con cáncer de mama < 0.5 cm; no se encontraron metástasis en ganglios axilares entre 24 pacientes con cáncer de mama < 0.5 cm en un estudio retrospectivo de cáncer de mama invasivo con disección axilar y se encontraron 12.9% de metástasis en ganglios con carcinomas que medían de 0.6-1 cm⁸³. **Calidad de la Evidencia BAJA** ⊕⊕○○ El tratamiento con radioterapia axilar primaria luego de la cirugía conservadora de mama para cáncer temprano sin disección axilar, fue exitoso al no presentarse recurrencias ganglionares en un estudio no controlado de 105 pacientes⁸⁴. **Calidad de la Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

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

R10	<p>Por el momento es aceptado realizar la disección axilar en las situaciones siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando la axila es clínicamente o patológicamente positiva para malignidad. • Cuando no es posible la disección del ganglio centinela. • Cuando la disección del ganglio centinela demuestra metástasis. <p>[E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</p>
R11	<p>Se recomienda que para todos los casos, la disección axilar incluirá como mínimo la disección de los niveles I y II (al menos 10 ganglios). [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</p>

⁸¹ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 9. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

⁸² Tomado de: Bland K., Scott-Conner CE., Menck H., et al (1999). Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. Journal of the American College of Surgeons. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359351?dopt=Abstract>.

⁸³ Tomado de: Saiz E., Toonkel R., Poppiti RJ Jr., et al (1999). Infiltrating breast carcinoma smaller than 0.5 centimeters: is lymph node dissection necessary? Cancer. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326699?dopt=Abstract>.

⁸⁴ Tomado de: Hoebbers F., Borger J., Hart A., et al (2000). Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. Cancer. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738222?dopt=Abstract>.

Complicaciones posquirúrgicas:

Basados en un estudio observacional de cohorte, que comparaba 1660 mujeres que habían tenido mastectomía versus 1447 mujeres con tumorectomía más procedimiento axilar. La mortalidad a 30 días fue 0.24% vs. 0%, las infecciones en herida se encontraron en 4.34% vs. 1.97%, se presentaron complicaciones cardiacas en 0.12% vs. 0% y complicaciones en sistema nervioso central en 0.12% vs. 0.07%. Además, se presentaron infecciones del tracto urinario en 0.66% vs. 0.14%⁸⁵. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

Las cirugías por cáncer de mama tienen un bajo riesgo de complicaciones, pero la mastectomía se asocia con mayor tasa de complicaciones que la tumorectomía con procedimientos axilares.

Algunas complicaciones posquirúrgicas son:

Linfedema

En un estudio de cohorte basado en población; 287 mujeres con cáncer de mama invasivo recientemente diagnosticado, tuvieron un seguimiento de 6 a 18 meses luego de la cirugía. El linfedema se desarrolló en 62 pacientes (33%) y se asoció con: edad avanzada, cirugías más extensas, disección axilar, el haber tenido uno o más complicaciones relacionadas al tratamiento u otros síntomas de base⁸⁶. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

El linfedema puede ocurrir en el 33% de las pacientes luego de cirugía por cáncer de mama.

Formación de seroma

En una Revisión Sistemática de 11 ensayos aleatorizados, de sellador de fibrina aplicados directamente en la superficie de la herida en 632 pacientes con cirugía por cáncer de mama. Al comparar el uso de sellador de fibrina versus el no uso de ellos: tuvieron seroma postoperatorio 26.4% vs, 21.8% (no significativo, favoreciendo al grupo control) basado en 10 ensayos con 612 pacientes. La diferencia media del volumen del drenaje postoperatorio – 118 mL. (no significativa, favoreciendo al sellador de fibrina), basado en 5 ensayos con 263 pacientes, limitado por heterogeneidad. En relación a las infecciones de herida, hubo 4.5% vs. 4.1% (no significativo), basado en 5 ensayos con 324 pacientes⁸⁷. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

⁸⁵ Tomado de: El-Tamer M., Ward BM., Schiffner T., et al (2007). Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women: national benchmarks for standards of care. Annals of surgery. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457156?dopt=Abstract>.

⁸⁶ Tomado de: Hayes S., Janda M., Cornish B., et al (2008). Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640935?dopt=Abstract>.

⁸⁷ Tomado de: Carless P., Henry D., (2006). Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. The British journal of surgery. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775816?dopt=Abstract>. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

NR12

No se recomienda el uso de sellador de fibrina, ya que no parece prevenir la formación de seroma o reducir el drenaje postoperatorio luego de cirugía por cáncer de mama. [E] *Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)*

En un ECA de 100 mujeres con cirugía por cáncer de mama con linfadenectomía. Fueron aleatorizadas a “axillary padding” versus drenaje de succión axilar. Al comparar el “axillary padding” versus la succión: la estancia hospitalaria media 1.8 vs. 4.5 días ($p < 0.001$), el 17% vs. 18% de las mujeres tuvieron seroma (no significativo), el 75% vs. 67% de los seromas requirieron aspiración (no significativo). No hubo diferencia en cuanto a la movilidad del hombro pre y postquirúrgico, ni entre el dolor pre y postquirúrgico, entre los grupos. Y no hubo diferencia en la duración de los dos procedimientos⁸⁸. **Calidad de Evidencia MODERADA**

⊕⊕⊕○

R13

Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama, luego de una linfadenectomía, colocar un drenaje cerrado de succión, ya que podría disminuir el riesgo de formación de seromas y síntomas asociados. [E] *Recomendación débil a favor de utilizarla. (1↑)*

Infeción de la herida y necrosis

*Estudios clínicos sugieren que el fumando está asociado a necrosis de la herida después de cirugía del cáncer de mama. A partir de junio de 1994 hasta agosto de 1996, en 425 pacientes experimentaron cirugía del cáncer de mama como mastectomía simple, mastectomía radical modificada, o cirugía conservadora de la mama. El fumando fue asociado a la infección de la herida después de todos los tipos de cirugía; el fumar leve (1-14 gramos por día) con un OR=2.95 y un 95% IC =1.07-8.16]; el fumado severo (>15gramos por día) con un OR=3.46 (IC= 1.52-7.85). Se presentó la necrosis del colgajo: en el fumar leve: OR=6.85 (1.96-23.90) y en el fumar severo: OR=9.22 (IC= 2.91-29.25). Para la epidermólisis: en el fumador leve: OR=3.98 (IC= 1.52-10.43) y en el fumar severo: OR=4.28 (IC= 1.81-10.13). Independiente de otros factores de riesgo, el fumando se asocia con la infección de la herida posmastectomía, la necrosis del colgajo, y la epidermólisis.⁸⁹ **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○*

El fumado se asocia con un riesgo aumentado de infección de la herida y necrosis del colgajo en 425 pacientes quienes tuvieron cirugía por cáncer de mama.

R14

Se recomienda evitar el fumado después de cirugía por cáncer de mama, ya que puede asociarse con la infección de la herida posmastectomía, la necrosis del colgajo y la epidermólisis. [E] *Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)*

⁸⁸ Tomado de: Classe JM., Berchery D., Campion L., et al (2006). Randomized clinical trial comparing axillary padding with closed suction drainage for the axillary wound after lymphadenectomy for breast cancer. The British journal of surgery. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775817?dopt=Abstract>.

⁸⁹ Tomado de: Sorensen L., Horby J., Friis E., et al (2002). Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery. European journal of surgical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477471?dopt=Abstract>

Ablación ovárica

Un meta-análisis de datos de pacientes individuales (144 939 mujeres), de 194 ensayos aleatorizados de terapia adyuvante sistémica, todos los ensayos iniciaron antes de 1995 y los datos se recogieron en el año 2000, conducido por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). En este análisis se incluían 15 ensayos con 6 506 mujeres menores de 50 años, donde se comparaba ablación ovárica versus ningún tratamiento ovárico adyuvante; el riesgo de recurrencia 4.7%/ año, vs. 5.6%/año ($p = 0.000025$, NNT 111 mujeres-año). La mortalidad por cáncer de mama fue 33.3% vs. 35.8% ($p = 0.005$, NNT 40). No hubo diferencias con subgrupos del ensayo en donde las pacientes también recibían quimioterapia⁹⁰. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

R15

Se recomienda considerar la ablación ovárica médica o quirúrgica en combinación con tamoxifeno en forma adyuvante, en mujeres premenopáusicas que no recibieron quimioterapia; y valorar la indicación individualizada en las que recibieron quimioterapia, ya que esta maniobra hormonal parece reducir la mortalidad. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla.** (1↑)

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes manifestaron la necesidad que de la paciente sea involucrada activamente en la toma de decisiones sobre esta intervención.

• Tratamiento médico

1. Tratamiento primario

Las 1523 mujeres enlistadas en el proyecto National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18 fueron asignadas aleatoriamente a terapia con doxorubicina y ciclofosfamida preoperatoria o postoperatoria. La respuesta clínica del tumor a la terapia preoperatoria fue graduada como completa (cCR), parcial (cPR), o sin respuesta (cNR). Los tumores con cCR fueron además categorizados como respuesta completa patológica (pCR) o células invasivas (pINV). La sobrevida libre de enfermedad (DFS), la sobrevida libre de enfermedad distante (DDFS) y la sobrevida fueron estimadas a lo largo de 5 años y comparadas entre los grupos de tratamiento. En el grupo preoperatorio, se utilizaron modelos para investigar la relación entre los resultados y la respuesta tumoral. No hubo diferencia significativa en DFS, DDFS o sobrevida ($P = .99, .70, \text{ and } .83$, respectivamente) entre las pacientes de ambos grupos. Más pacientes tratadas preoperatoriamente que postoperatoriamente tuvieron tumorectomía y radioterapia (67.6% v 59.8%, respectivamente). Las tasas de recurrencia de tumor de mama ipsilateral (IBTR) luego de la tumorectomía fueron similares en ambos subgrupos del estudio (7.9% y 5.8% respectivamente, $p=.23$). Los resultados fueron mejores en mujeres cuyos tumores mostraron pCR que en aquellas con pINV, cPR o cNR (Tasas de sobrevida libre de recaída

⁹⁰ Tomado de: Chia S., Bryce C., Gelmon K., (2005). The 2000 EBCTCG overview: a widening gap. The Lancet. Consultado en 07, 10, 2010 en http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T1B-4G5BBM0-4&_user=10&_coverDate=05%2F20%2F2005&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=096af5af5ec9146218d33db2bb96c1bc. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

[RFS], 85.7%, 76.9%, 68.1% y 63.9% respectivamente, $p < .0001$), aún cuando las variables pronósticas de la línea base fueron controladas. Cuando los modelos de pronóstico fueron comparados para cada grupo de tratamiento, el modelo preoperatorio, que incluía respuesta del tumor de mama como variable, discriminó el resultado entre las pacientes al mismo grado que el modelo postoperatorio. La quimioterapia preoperatoria es tan efectiva como la quimioterapia postoperatoria, permite mayor cantidad de tumorectomías, es apropiada para el tratamiento de ciertas pacientes con estadios de enfermedad I y II, y puede usarse para estudiar la biología del cáncer de mama. La respuesta del tumor a la quimioterapia preoperatoria se correlaciona con el resultado y puede ser sustituto para evaluar el efecto de la quimioterapia en micrometástasis, sin embargo, el conocimiento de esa respuesta brindó poca información pronóstica aparte de la que resultó de la terapia postoperatoria⁹¹. **Calidad de evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

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

R16	Se recomienda analizar con la paciente la posibilidad de recibir quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria), ya que ésta reduce la necesidad de mastectomía con iguales beneficios en términos de supervivencia al compararse con la quimioterapia postoperatoria en mujeres con cáncer de mama temprano. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

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

- Los tratamientos primarios (neoadyuvantes) permiten incrementar el porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador.

*La GPC Guidelines: Management of breast cancer in women publicada por SING, indica que existe evidencia de alta calidad de que no hay diferencia en la supervivencia a largo plazo si la misma quimioterapia se administra antes o después de la cirugía, para pacientes con cáncer de mama operable; con el beneficio adicional de que la quimioterapia neoadyuvante parece estar asociada con una reducción en el requerimiento de mastectomía. Usualmente se ofrece para facilitar cirugías en mujeres con tumores T3 grandes, en quienes la mastectomía podría ser difícil, o con tumores T2-T3 grandes, en donde la conservación de la mama no es posible en el momento de presentación, pero sí sería posible si el tumor fuera más pequeño⁹². **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

⁹¹ Tomado de: Fisher B., Bryant J., Wolmark N., et al (1998). Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. PMID: 9704717. Citado en la NCCN (2010). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Consultado en 07, 10, 2010 en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

⁹² Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 17. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

- No hay diferencias en cuanto a supervivencia sin enfermedad y supervivencia general entre la quimioterapia primaria y la quimioterapia posquirúrgica.
- Las pacientes, después de quimioterapia primaria, tienen una tasa de ganglios axilares metastásicos inferior a la de las que no reciben este tratamiento.
- Las pacientes, que presentan respuesta completa patológica al tratamiento general primario, tienen una mejor supervivencia que las que no responden. La respuesta es, por lo tanto, un factor de pronóstico.
- El tratamiento general primario permite el estudio de los diferentes factores de predicción de respuesta que pueden ser útiles en el futuro a la hora de escoger el mejor tipo de tratamiento general individual para cada paciente.
- La pauta de tratamiento más habitual incluye secuencias o combinaciones de antraciclinas y taxanos. En las enfermas posmenopáusicas y con tumores con receptores hormonales positivos, el tratamiento primario con hormonoterapia ha mostrado que no empeora la supervivencia y que aumenta la tasa de cirugía conservadora.

El estudio HERA se aleatorizó a mujeres que habían completado terapia local-regional y quimioterapia adyuvante por alguna de las siguientes opciones: un año de tres terapias semanales con trastuzumab, dos años de terapia con trastuzumab u observación. Resultados provisionales están disponibles para la comparación entre observación y un año de terapia. Un total de 127 nuevos eventos se reportaron en el grupo de un año con trastuzumab y 220 en el grupo de observación. El hazard ratio no ajustado en el grupo de un año con trastuzumab, comparado con el grupo de observación, fue de 0.54 (95% intervalo de confianza, 0.43 a 0.67; $p < 0.0001$) que correspondió a un beneficio absoluto de supervivencia sin enfermedad de 8.4% a los dos años. Aproximadamente dos tercios de los nuevos eventos reportados fueron metástasis a distancia. El hazard ratio para el tiempo a una recurrencia distante en el grupo de un año con trastuzumab fue de 0.49 (95% intervalo de confianza, 0.38 a 0.63; $p < 0.0001$)⁹³.

Calidad de Evidencia ALTA ⊕⊕⊕⊕

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

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

⁹³ Ídem: 2007

cuando los tumores estén próximos y el resultado estético previsto sea bueno; no así en los casos de multicentricidad, en los cuales se recomienda la mastectomía con reconstrucción.

R17	Se recomienda, después de una discusión interdisciplinaria, la administración de quimioterapia primaria en los estadios II, IIIA y IIIB, ya que se ha demostrado beneficios en términos de control local de la enfermedad. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)
------------	---

2. Tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado

En una Revisión Cochrane que incluía 12 estudios con un total de 21 191 mujeres. El seguimiento medio fue de 60.4 meses. El HR para sobrevida general fue 0.81 (95% IC 0.75 a 0.88, P < 0.00001, 2 483 muertes entre 18 304 mujeres), favoreciendo a los regímenes que contenían taxanos (paclitaxel o docetaxel). El HR para sobrevida libre de enfermedad fue 0.81 (95% IC 0.77 a 0.86, P < 0.00001, 4 800 eventos en 19 943 mujeres), favoreciendo a los regímenes que contenían taxanos. Los taxanos son efectivos como regímenes de quimioterapia neoadyuvante para mejorar la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad, para mujeres con cáncer de mama temprano operable comparado con los regímenes que no tienen taxanos⁹⁴. Calidad de Evidencia ALTA ⊕⊕⊕⊕

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

R18	Se recomienda, en mujeres con carcinoma de mama localmente avanzado, el tratamiento primario combinado o secuencial basado en antraciclinas y taxanos, ya que son efectivos en mejorar la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

Dos estudios que comparaban la quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab concurrente en mujeres con cáncer de mama positivo por HER-2, removidos quirúrgicamente, han publicado resultados combinados. El estudio National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 comparó la doxorubicina y ciclofosfamida seguidos por paclitaxel cada tres semanas (grupo 1) con el mismo régimen más 52 semanas de trastuzumab administrado con (grupo 2). El estudio North Central Cancer Treatment Group N9831 comparó doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel semanalmente (grupo A), con el mismo régimen más 52 semanas de trastuzumab iniciado concomitantemente con paclitaxel (grupo C). Los estudios fueron modificados para incluir un análisis conjunto comparando los grupos 1 y A (el grupo control, n=1679) con los grupos 2 y C (el grupo de trastuzumab, n=1672). El análisis preliminar, el grupo de trastuzumab se asoció con alrededor de la mitad del número

⁹⁴ Tomado de: Ferguson T., et al (2007). Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane database of systematic reviews. CD004421. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943815>. Citado por EMB Duodecim Guideline en Evidences Summaries: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti#R1>

de eventos (recurrencia del cáncer, segundo cáncer primario, o muerte antes de recurrencia) que el grupo control; (261 vs 133 eventos; hazard ratio, 0.48; 95% CI, 0.39 a 0.59, $p < 0.0001$). Hubo aproximadamente un tercio menos de muertes en el grupo de trastuzumab que en el grupo control (92 vs 62; hazard ratio 0.67 95% CI 0.48 a 0.93; $p = 0.015$). El tiempo para una recurrencia distante en el grupo de trastuzumab fue alrededor de la mitad que en el grupo control, (193 vs 96 pacientes con recurrencia; hazard ratio 0.47 95% CI, 0.37 a 0.61; $p < 0.0001$)⁹⁵. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

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

R19	<p>Se recomienda la quimioterapia adyuvante con trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER 2 positivo, con tumor mayor de 1cm o ganglio positivo, ya que es efectivo en disminuir: la recurrencia del cáncer y la aparición de un segundo cáncer primario. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</p>
------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes manifestaron la importancia de que los médicos tratantes siempre soliciten la prueba correspondiente para conocer el estado del HER2. Además, que el profesional de salud informe, de forma clara y concisa, qué es el HER2 y su papel en el cáncer de mama a las pacientes. Asimismo brindar a la paciente información sobre las implicaciones y consecuencias de suministrar o no el Trastuzumab, en su caso particular.

*En mujeres postmenopáusicas el tamoxifeno, administrado a pacientes con enfermedad avanzada, en un periodo de 5 años, de manera adyuvante, reduce significativamente la recurrencia de cáncer de mama, el desarrollo de un segundo cáncer de mama, y mejora la sobrevida general. Sin embargo, las pacientes siempre pueden tener recaídas a pesar de su uso, y se asocia con toxicidad, incluida la enfermedad tromboembólica, engrosamiento del endometrio, atipia, y rara vez cáncer. Estos cambios se pueden prevenir utilizando dispositivos intrauterinos con liberación de progesterona, aunque no todas las mujeres van a aceptar esta opción. El uso de un inhibidor de aromatasas, que no se asocia con esos efectos uterinos, es una alternativa en mujeres susceptibles⁹⁶. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

El único grupo de mujeres que no se beneficia del tamoxifeno, son aquellas con tumores con receptores de estrógenos negativos. Para mujeres postmenopáusicas, que son candidatas de terapia endocrina adyuvante, 5 años con terapia con tamoxifeno no es el régimen óptimo en términos de sobrevida libre de enfermedad a mediano y corto plazo, se ha demostrado superioridad de 5 años de anastrozol, 5 años de tamoxifeno seguido de 2 años y medio de letrozol, o dos o tres años de tamoxifeno seguido de dos o tres años de exemestano o anastrozol. Algunas de estas alternativas aún tienen que demostrar beneficios convincentes de sobrevida general, aunque recientemente se ha reportado en un subgrupo de pacientes.

⁹⁵ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 19. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

⁹⁶ Ídem; 2007

*El estudio MA17, investigó si la terapia adyuvante extendida con el inhibidor de aromatasas letrozol, luego de tamoxifeno, reducía el riesgo de recurrencias tardías y demostró que el letrozol mejoró la supervivencia libre de enfermedad (HR) de recurrencia de cáncer de mama contra lateral = 0.58, 95% (IC) = 0.45 a 0.76; $p < 0.001$. La supervivencia general fue la misma en ambos brazos del estudio (HR para muerte por cualquier causa = 0.82, 95% CI = 0.57 a 1.19; $p = 0.3$). Entre las pacientes con ganglios positivos, la supervivencia general mejoró de manera estadísticamente significativa con letrozol (HR = 0.61, 95% CI = 0.38 a 0.98; $p = 0.04$). Además, existe un perfil diferente de efectos secundarios, con menos eventos ginecológicos y trombóticos; pero más desórdenes musculoesqueléticos, incluidas las fracturas⁹⁷. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕ Según la ASCO una estrategia del tratamiento adyuvante que incorpora un inhibidor de aromatasas (AI) terapia primaria (terapia endocrina inicial), secuencial (usando ambos tamoxifeno y un AI en cualquier orden) o extendida (el AI después de 5 años de tamoxifeno), reduce el riesgo de recurrencia del cáncer de mama comparada con 5 años de tamoxifeno solamente. Los datos sugieren que incluyendo un AI como monoterapia primaria o como el tratamiento secuencial después de 2 a 3 años de tamoxifeno se obtienen resultados similares. El Tamoxifeno y el AI's difieren en sus efectos adversos, y estas diferencias pueden hacer diferentes preferencias del tratamiento. El comité de la actualización recomienda que las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y con receptor positivo hormonal se consideren a la incorporación de terapia con un AI, en algún punto durante el tratamiento adyuvante, o como terapia inicial o como tratamiento secuencial después de tamoxifeno. La sincronización y la duración óptimas del tratamiento endocrino siguen sin resolverse. El comité de la actualización apoya el estudio detallado de los efectos secundarios y la consideración de las preferencias de las pacientes en la decisión de si y de cuando incorporarse a la terapia con AI⁹⁸. **CGPC. Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

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

⁹⁷ Ídem; 2007

⁹⁸ Tomado de: Burstein H., Prestrud A., Seidenfeld J., et al (2009). American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor Positive Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. ASCO SPECIAL ARTICLE. Consultado el 07, 12, 2010 en <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.26.3756>.

R20

Se recomienda una vez finalizada la quimioterapia, en mujeres postmenopáusicas con tumores con receptores hormonales positivos, seguir en tratamiento hormonal con las siguientes opciones: 1) tamoxifeno por 5 años seguido de inhibidores de aromatasa, 2) inhibidores de aromatasa de inicio o después de 2 a 3 años de tamoxifeno. Ya que son efectivos en reducir el riesgo de recurrencias tardías y mejorar la supervivencia libre de enfermedad. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)**

3. Tratamiento adyuvante

Los tratamientos generales en las pacientes con cáncer de mama han mostrado beneficio tanto en los tumores con ganglios positivos como en los tumores con ganglios negativos.

Con respecto a la administración de quimioterapia posquirúrgica se ha encontrado que:

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

*En relación con la terapia adyuvante, existe evidencia de que las antraciclinas ofrecen beneficios de supervivencia superior comparados con los regímenes de no-antraciclinas (como CMF). Son más tóxicos, con altas tasas de mielodisplasia (anormalidades de médula ósea) y sepsis neutropénica en algunos estudios. También se asocian con un riesgo moderado de daño cardíaco⁹⁹. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

- Los regímenes con antraciclinas son ligeramente más activos que el CMF.
- Las combinaciones y/o secuencias de antraciclinas y taxanos tienen una indicación bien definida en casos de ganglios positivos. Aún está por concretar su definición de indicación en casos de ganglios negativos.

Estudios controlados aleatorizados en cáncer de mama avanzado, han demostrado que la epirubicina y doxorubicina tienen eficacia equivalente, cuando se miden por tasas de respuesta y tasas de supervivencia. En un análisis conjunto de seis ensayos, comparando dosis iguales de estos fármacos, solos o como parte de terapias combinadas, las tasas de respuesta fueron equivalentes. (RR, 1.04; 95% IC, 0.92 a 1.18; p=0.51). En dosis iguales a la doxorubicina, la epirubicina tiene menos cardiotoxicidad (cambios electrocardiográficos, disminución en fracción de eyección ventricular), (RR, 0.43, 95% IC, 0.24 a 0.77, p=0.0044) y menos episodios de insuficiencia cardíaca congestiva. Las tasas de respuesta son más altas conforme se sube la dosis de epirubicina, pero la supervivencia es la misma, aunque las toxicidades son más comunes con dosis mayores. El British National Formulary recomienda una dosis acumulativa máxima de 0.9-1 g/m² para ayudar a evitar la cardiotoxicidad. El Scottish Medicines Consortium ha recomendado (diciembre 2003) que la preparación liposomal pegilada de doxorubicina no se recomienda para cáncer de mama metastásico. Se

⁹⁹ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 17. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

*ha demostrado que el uso de quimioterapia basada en antraciclina en enfermedad avanzada, se asocia con una modesta ventaja en supervivencia¹⁰⁰. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

- Las dosis de antraciclinas utilizadas (que no sobrepasen la dosis acumulada recomendada) no provocan una excesiva toxicidad cardíaca a largo plazo, se debe realizar un seguimiento cardíaco riguroso en todos los pacientes que reciben estos tratamientos.
- No hay resultados indicativos sobre el beneficio de la quimioterapia en dosis altas en el cáncer de mama.
- Existe poca información sobre los beneficios de la quimioterapia posquirúrgica en las pacientes de más de 70 años.

*La supresión ovárica y el tamoxifeno como tratamiento adyuvante, han demostrado mejorar la supervivencia a 5 años, aún cuando se administran a una población en quien no se conoce el estatus de su receptor de estrógenos. Hay datos que confirman que no es beneficioso en pacientes cuyos tumores no expresan receptores hormonales; por tanto, una práctica estándar es verificar el estado de los receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama. La supresión ovárica ha demostrado ser tan efectiva como la quimioterapia CMF sola y, cuando se da en combinación con tamoxifeno, ser más efectiva. La terapia endocrina sola nunca ha sido comparada con antraciclinas o con regímenes basados en taxanos, que ahora se consideran como estándar¹⁰¹. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

- Se ha demostrado que en los tumores con receptores hormonales positivos, la adición de hormonoterapia, una vez finalizada la quimioterapia, beneficia la supervivencia global.

R21	Se recomienda el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama, ya que son efectivos en mejorar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

R22	Se recomienda, en mujeres con tumores con receptores hormonales positivos, el tratamiento de hormonoterapia exclusiva o después de la quimioterapia, ya que es efectivo en mejorar la supervivencia a 5 años. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

En el tratamiento de quimioterapia recomendado se contemplan las siguientes alternativas de forma estándar:

¹⁰⁰ Ídem; 2007

¹⁰¹ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 21. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

Algunas combinaciones que no contienen Trastuzumab¹⁰²:

Combinaciones en la LOM	Combinaciones que no están en la LOM
<ul style="list-style-type: none"> • FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida. • EC: epirubicina y ciclofosfamida. • E seguido de CMF: epirubicina seguido de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. • CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. • FEC seguido de docetaxel. • TC: docetaxel y ciclofosfamida. 	<ul style="list-style-type: none"> • FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. • CAF: ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo. • AC: doxorubicina y ciclofosfamida. • AC seguido de paclitaxel. • TAC: docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida. • A seguido de CMF: doxorubicina seguido de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo. • AC con dosis intensificada seguido de paclitaxel. • A-T-C con dosis intensificada: doxorubicina seguido de paclitaxel y seguido de ciclofosfamida.

Algunas combinaciones que contienen trastuzumab¹⁰³:

Combinaciones en la LOM	Combinaciones que no están en la LOM
<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel y trastuzumab seguidos de FEC. • TCH: docetaxel, carboplatino, trastuzumab. • Combinaciones aprobadas de quimioterapia, como mínimo, 4 ciclos seguidos de trastuzumab. 	<ul style="list-style-type: none"> • AC seguido de paclitaxel con trastuzumab. • AC seguido de docetaxel con trastuzumab.

R23	<p>Es recomendable iniciar el tratamiento adyuvante en las primeras seis semanas después de la intervención quirúrgica; existe poca evidencia del uso de quimioterapia adyuvante después de las 12 semanas de la cirugía. [E]</p> <p>Recomendación débil a favor de utilizarla. (1↑)</p>
------------	--

En relación a la administración de hormonoterapia posquirúrgica se ha encontrado que:

*En una Revisión Cochrane con resultados inconsistentes. Los estudios disponibles muestran resultados conflictivos en relación a las tasas de respuesta y a la calidad de vida¹⁰⁴. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○ Basados en un meta-análisis de 9 ensayos aleatorizados, con 3 920 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos, mayores de 50 años, quienes fueron aleatorizadas a combinación de quimioterapia más tamoxifeno, versus sólo tamoxifeno. El meta-análisis utilizó sobrevida ajustada a calidad (tiempo sin síntomas ni toxicidad). Al comparar la quimioterapia con tamoxifeno versus sólo el tamoxifeno a los 7 años: sobrevida libre de recaída 52% versus 45%, y sobrevida general 57% versus 55%.*

¹⁰² Tomado de NCCN (2010). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines™. Consultado el 07, 10, 2010 en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

¹⁰³ Ídem; 2010.

¹⁰⁴ Tomado de: Wilcken N., Hombuckle J., Ghersi D., (2006). Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. The Cochrane Library. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002747/frame.html>. Citado por EMB Duodecim Guideline en Evidences Summaries: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti#R1>

La terapia combinada (en oposición al tamoxifeno solo) brindó 5.4 meses adicionales de sobrevida libre de enfermedad y 2 meses de sobrevida general. Los beneficios fueron compensados por toxicidad a los 2 a 24 meses de la terapia citotóxica. (El análisis está limitado por inclusión de mujeres con enfermedad con receptores negativos, en quienes el tamoxifeno es inefectivo). La quimioterapia adyuvante, en adición al tamoxifeno para cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, puede incrementar la sobrevida libre de enfermedad, pero con un aumento de la toxicidad¹⁰⁵. **Nivel de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

Para desarrollar una guía para mejorar la precisión de las pruebas inmunohistoquímicas (IHC) de receptores de estrógenos (ER) y receptores de progesterona (PgR) en cáncer de mama y la utilidad de estos receptores como marcadores predictivos. La American Society of Clinical Oncology y el College of American Pathologists convocaron a un Panel de Expertos internacionales, quienes llevaron a cabo un revisión sistemática y evaluación de literatura, en conjunto con el Cancer Care Notario y desarrollaron recomendaciones para un óptimo desarrollo de las pruebas de IHC ER/PgR. Hasta el 20% de las pruebas de determinación de ER y PgR con IHC a nivel mundial pueden ser poco exactas (falsos negativos o falsos positivos). La mayoría de las interrogantes de las pruebas han ocurrido a causa de la variación de las variables preanalíticas, umbrales de positividad y criterios de interpretación. El Panel recomienda que el estatus de ER y PgR sea determinado en todos los cáncer de mama invasivos y recurrencias de cáncer de mama. Se propone un algoritmo de pruebas que sea basado en un funcionamiento exacto y en pruebas reproducibles. Se especifican elementos para reducir eficazmente la variación de las pruebas. Se recomienda que las pruebas de ER y PgR se consideren positivas si existe al menos 1% de núcleos positivos en la muestra en estudio, en presencia de reactividad esperada en controles internos (elementos epiteliales normales) y controles externos. La ausencia de beneficio de terapia endocrina para mujeres con cáncer de mama invasivo con ER negativo ha sido confirmado en grandes revisiones de ensayos clínicos aleatorizados¹⁰⁶. **Calidad de evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

- La decisión de administración de hormonoterapia viene dada por la presencia de receptores hormonales en el tumor primario. La hormonoterapia no es eficaz en los tumores con receptores hormonales negativos¹⁰⁷.

R24

Se recomienda la administración de hormonoterapia en mujeres con cáncer de mama en presencia de receptores hormonales al menos de 1% en el tumor primario, ya que parece incrementar la sobrevida libre de enfermedad. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

¹⁰⁵ Tomado de: Gelber R., Cole BF., Goldhirsch A., et al (1996). Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality-adjusted survival. The Lancet. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8602056?dopt=Abstract>.

¹⁰⁶ Tomado de: Hammond M., Hayes D., Dowsett M., et al (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.25.6529>.

¹⁰⁷ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 21. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

En la GPC de la American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists basados en una RS de la literatura recomiendan la determinación de los receptores hormonales (de estrógeno y progesterona) en todas las mujeres con cánceres de mama invasivos o recurrentes. Y que estos sean considerados positivos si hay por lo menos 1% de los núcleos de las células tumorales positivas de la muestra en presencia de reactividad prevista de controles internos (elementos epiteliales normales) y externos. La ausencia de ventaja de la terapia endocrina para las mujeres con los cánceres de mama invasores receptores de estrógenos negativos se ha confirmado en grandes de ensayos clínicos¹⁰⁸. **Calidad de Evidencia MODERADA**



- La determinación de los receptores hormonales se realiza por inmunohistoquímica. Se consideraran positivos cuando hay al menos un 1%.

Una Revisión Cochrane que incluía 31 estudios con un total de 11 403 sujetos. Se observó un beneficio significativo en la sobrevida general con tratamiento con inhibidores de aromatasas, sobre otras terapias endocrinas (tamoxifeno, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona, hidrocortisona y fulvestrant) (HR 0.90, 95% IC 0.84 a 0.97; 13 ensayos). Un análisis del subgrupo de los tres inhibidores de aromatasas de tercera generación más comúnmente prescritos (anastrozol, exemestano, letrozol), también mostró un beneficio similar en la sobrevida general (HR 0.88, 95% IC 0.80 a 0.96; 6 ensayos). Hubo datos muy limitados para comparar un inhibidor de aromatasas con otros inhibidores de aromatasas, pero los datos sugieren una ventaja del letrozol sobre el anastrozol. Los inhibidores de aromatasas tienen un perfil de toxicidad diferente que el de las otras terapias endocrinas. Para aquellos prescritos comúnmente, y para todos los inhibidores de aromatasas combinados, tienen niveles similares de bochornos y artralgias, riesgo aumentado de rash, náuseas, diarrea y vómito, pero un 71% de disminución de riesgo de sangrado vaginal y disminución de 47% de eventos tromboembólicos, comparados con otras terapias endocrinas. Los inhibidores de aromatasas, incluidos los que se encuentran actualmente en uso clínico (anastrozol, exemestano, letrozol) son más efectivos aumentando la sobrevida, comparados con otras terapias endocrinas en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico¹⁰⁹. **Calidad de Evidencia ALTA**



- La ablación ovárica produce beneficios parecidos a los de las pautas de quimioterapia sin antraciclinas en pacientes premenopáusicas. Sin embargo, no hay resultados indicativos de que la asociación de quimioterapia y ablación ovárica produzca beneficios mayores. La combinación de diversos tratamientos hormonales no ha sido lo bastante estudiada en situación

¹⁰⁸ Tomado de: Hammond E., Hayes D., Dowsett M., et al (2010). American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/American+Society+of+Clinical+Oncology-College+of+American+Pathologists+Guideline+Recommendations+for+Immunohistochemical+Testing+of+Estrogen+and+Progesterone+Receptors+in+Breast+Cancer>.

¹⁰⁹ Tomado de: Gibson L., et al (2009). Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane database of systematic reviews.CD003370. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821307>. Citado por EMB Duodecim Guideline en Evidences Summaries: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti#R1>

de complementariedad. Se utiliza la ablación ovárica temporal con análogos de la luliberina (hormona liberadora de la hormona luteinizante, LH-RH) administrados durante dos años ± tamoxifeno durante 5 años o se realiza la ablación ovárica definitiva con técnicas de irradiación pélvica o quirúrgica.

*La terapia hormonal adyuvante reduce la mortalidad y las recurrencias de cáncer de mama en mujeres con cáncer de mama temprano ER-positivo o ER desconocido (generalmente usado luego de completar quimioterapia y durante o luego de la radioterapia). Puede ser utilizado como terapia neoadyuvante (preoperatorio) para reducir el volumen del tumor antes de la cirugía. Aumenta la supervivencia general y la supervivencia libre de recurrencias de pacientes apropiadamente seleccionados con cáncer de mama en estadio I y II (NNT 9 a NNT 18). **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕ La dosis recomendada como tratamiento adyuvante es tamoxifeno 20 mg/día por 5 años para cáncer de mama con receptor de estrógenos positivo o con status desconocido. No se recomienda la terapia por más de 5 años. Los estudios han mostrado bioequivalencia de 10 mg dos veces al día y 20 mg una vez al día. El tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, y embolismo pulmonar, pero el riesgo general es bajo (NNH 118). **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕ Para el Anastrozol el FDA aprobó 1 mg al día vía oral para terapia adyuvante inicial (en lugar de tamoxifeno). Para el Letrozol: la FDA aprobó 2.5 mg al día vía oral, para uso en mujeres postmenopáusicas luego de 5 años de tamoxifeno¹¹⁰.*

- La duración del tratamiento con tamoxifeno debe ser de 5 años en pacientes premenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas la duración del tamoxifeno es variable de 2, 3 o 5 años, dependiendo de la estrategia secuencial escogida de forma individual con los inhibidores de aromatasa.

Dos estudios que comparaban la quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab concurrente en mujeres con cáncer de mama positivo por HER-2, removidos quirúrgicamente, han publicado resultados combinados. El estudio National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 comparó la doxorubicina y ciclofosfamida seguidos por paclitaxel cada tres semanas (grupo 1) con el mismo régimen más 52 semanas de trastuzumab administrado con (grupo 2). El estudio North Central Cancer Treatment Group N9831 comparó doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel semanalmente (grupo A), con el mismo régimen más 52 semanas de trastuzumab iniciado concomitantemente con paclitaxel (grupo C). Los estudios fueron modificados para incluir un análisis conjunto comparando los grupos 1 y A (el grupo control, n=1679) con los grupos 2 y C (el grupo de trastuzumab, n=1672). El análisis preliminar, el grupo de trastuzumab se asoció con alrededor de la mitad del número de eventos (recurrencia del cáncer, segundo cáncer primario, o muerte antes de recurrencia) que el grupo control; (261 vs 133 eventos; hazard ratio, 0.48; 95% CI, 0.39 a 0.59, p<0.0001). Hubo aproximadamente un tercio menos de muertes en el grupo de trastuzumab que en el grupo control (92 vs 62; hazard ratio 0.67 95% CI 0.48 a 0.93; p=0.015). El tiempo para

¹¹⁰ Tomado de: DynaMed (2010). *Evidences Summaries Hormonal therapy for breast cancer*. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

una recurrencia distante en el grupo de trastuzumab fue alrededor de la mitad que en el grupo control, (193 vs 96 pacientes con recurrencia; hazard ratio 0.47 95% CI, 0.37 a 0.61; $p < 0.0001$)¹¹¹. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

- En las mujeres posmenopáusicas que siguen quimioterapia, el tratamiento hormonal se iniciará cuando ésta finalice. En las pacientes que rechacen la quimioterapia y tengan tumores con receptores hormonales positivos, el tratamiento hormonal puede ser una alternativa válida y se aconseja, en las pacientes premenopáusicas, goserelina durante 2-3 años con tamoxifeno durante 5 años; en las posmenopáusicas, inhibidores de aromatasa tal como se ha especificado previamente.
- El tiempo aconsejado de administración de trastuzumab es de un año, pero los resultados aún pendientes, de los estudios en fase III, determinarán si pautas de duración diferente mejoran el beneficio.

R25	<p>Se recomienda en pacientes con tumores que sobre-expresan o tienen amplificación de HER 2, el tratamiento con trastuzumab adyuvante, ya que disminuye la recurrencia del cáncer y mejora la sobrevida en general. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</p>
------------	--

• Radioterapia

Radioterapia intraoperatoria:

*En un estudio aleatorizado sin ciego, con 2 232 pacientes mayores de 45 años con cáncer de mama temprano, con terapia conservadora de mama, con escisión local amplia, fueron aleatorizadas a radioterapia intraoperatoria dirigida al lecho tumoral versus la radioterapia convencional de haz externo dirigida a toda la mama. Al comparar la radioterapia dirigida intraoperatoria con la radioterapia externa: recurrencia local a los 4 años es 1.2% vs. 0.95% (diferencia absoluta 1.2%, 95% IC 0.53-2.71, $p < 0.05$ para no inferioridad). El porcentaje de cualquier tipo de complicación fue 17.6% vs. 15.5% (no significativo), toxicidad 3.3% vs. 3.9% (no significativo), toxicidad grado 3 o mayor en 0.5% vs 2.1% ($p=0.002$)¹¹². **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○*

R26	<p>Se recomienda considerar, en el momento en que se disponga institucionalmente en candidatas idóneas, realizar la radioterapia intraoperatoria dirigida, ya que parece ser tan efectiva como la radioterapia con haz externa postoperatoria en disminuir la recurrencia local en mujeres con cáncer de mama temprano. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</p>
------------	---

¹¹¹ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 19. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

¹¹² Tomado de: Vaidya J., (2010). Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. The Lancet. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570343?dopt=Abstract>. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

*La adición de radioterapia a la cirugía y al tratamiento adyuvante sistémico, reduce el riesgo de cualquier recurrencia de cáncer de mama en 30%, principalmente como resultado de un incremento en el control local-regional. Un meta-análisis importante estimó que el riesgo de recurrencia local-regional se reduce en dos tercios luego de la radioterapia adyuvante. El efecto es independiente del tipo de paciente o del tipo de radioterapia (8.8% vs 27.2% recurrencia para el año 10). Como resultado del incremento del control local, la mortalidad por cáncer de mama se reduce ($p=0.0001$) pero la mortalidad vascular se incrementó ($p=0.0003$), la supervivencia general a los 20 años fue de 37.1% en pacientes que reciben radioterapia versus 35.9% en pacientes en el grupo control. ($p=0.06$)¹¹³. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

Diversos estudios han demostrado que la radioterapia complementaria posquirúrgica en lugar de sólo la intervención quirúrgica, reduce la tasa de recaída en la mama, en las áreas ganglionares y mejora la supervivencia. **CGPC**.

R27	Se recomienda tratamiento con radioterapia adyuvante en las mujeres a las que se les realizó cirugía conservadora por su cáncer de mama o en mujeres con intervención quirúrgica radical, con estadios localmente avanzados, ya que parece disminuir la tasa de recurrencia local y aumento de supervivencia. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

En caso de no administración de quimioterapia posquirúrgica, la radioterapia se podrá iniciar a partir de los 15 días después de la intervención quirúrgica. Además, se recomienda hacerlo antes de 12 semanas. **CGPC**

En una revisión bibliográfica hecha por Pelagia G. et al, indica que un estudio en el que se realizó un análisis combinado del resultado de diez estudios retrospectivos con un total de 7401 pacientes de cáncer de mama; en nueve estudios se analizó el retardo en la radioterapia (RT) después de la lumpectomía, donde se encontró que un intervalo de tiempo de 9-16 semanas entre la lumpectomía y la iniciación de la RT, comparada con un intervalo de tiempo de menos de 8 semanas, está asociado a un aumento del 62% en el índice de recurrencia local. Estos estudios no distinguieron entre los pacientes que recibieron quimioterapia y los que no lo hicieron. Los autores concluyeron que un retardo en la administración del RT se asocia con un aumento en la tasa de recurrencia local en 5 años de seguimiento, siendo de 5.8% en los pacientes tratados en el plazo de 8 semanas después de la cirugía y de 9.1% para los pacientes tratados entre 9 y 16 semanas después de la cirugía. Un estudio retrospectivo más reciente también demostró que las mujeres que recibían la RT en más de 8 semanas después de que la cirugía tiene una tasa de recurrencia local creciente comparada a las que recibieron la RT en el plazo de 8 semanas. Sin embargo, los datos individuales de varios estudios no pudieron detectar una asociación estadísticamente significativa del retardo en

¹¹³ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 13. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

la administración de la RT y la recurrencia local¹¹⁴. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○
En una revisión retrospectiva para determinar si el retraso en el inicio de la radioterapia luego de cirugía de mama definitiva, tiene algún efecto perjudicial en recurrencia local o en sobrevida libre de enfermedad, en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos. Se revisó un total de 568 pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0, fueron tratadas con cirugía conservadora de mama y con irradiación en mama, sin terapia adyuvante sistémica, entre el 1 de enero de 1985 y el 31 de diciembre de 1992, en el London Regional Cancer Centre. La radiación adyuvante en mama consistía en 50 Gy en 25 fracciones o en 40 Gy en 15 ó 16 fracciones, seguidos por una sobreimpresión de 10 Gy ó 12.5 Gy en el área de la tumorectomía. El intervalo de tiempo desde la cirugía de mama hasta la radiación, utilizados para el análisis, fueron 0 a 8 semanas (201 pacientes), > 8 a 12 semanas (235 pacientes), >12 a 16 pacientes (91 pacientes), y > 16 semanas (41 pacientes). El seguimiento medio fue de 63.5 meses. Los pacientes de los cuatro grupos de intervalos de tiempo eran similares en términos de edad y características patológicas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en recurrencia local o en sobrevida libre de enfermedad, con intervalo cirugía-radioterapia ($p = 0.189$ y $p = 0.413$, respectivamente). La tasa a los 5 años de recaída fue de 95.4%. La tasa de recurrencia local fue de 6.9% (7.8% para 436 pacientes tratados entre las 12 semanas, de seguimiento medio de 67 meses y 3.8% para 132 pacientes tratados más de 12 semanas después de la cirugía, de seguimiento medio 52 meses). Este estudio retrospectivo sugiere que el retraso en el inicio de la radiación en mama entre 12 y 16 semanas, no aumenta el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos¹¹⁵. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

En un estudio retrospectivo de cohorte, con 18 050 mujeres mayores de 65 años con cáncer de mama en estadio 0 al II, quienes tuvieron cirugía conservadora de mama y radioterapia, fueron evaluadas por recurrencia local. Las pacientes no recibieron quimioterapia. El intervalo promedio entre cirugía y radioterapia fue de 34 días (29.9% iniciaron la radioterapia luego de 6 semanas). La recurrencia local fue 4.1%. Los intervalos mayores de 6 semanas se asociaron con un aumento en la probabilidad de recurrencia local (hazard ratio 1.19, 95% IC 1.01-1.39)¹¹⁶. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

¹¹⁴ Tomado de: Pelagia G. et al. (2008). Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer A comprehensive review and perspectives. Hematology Oncology. Consultado en 07, 10, 2010 en [http://www.croh-online.com/article/S1040-8428\(08\)00214-X/abstract](http://www.croh-online.com/article/S1040-8428(08)00214-X/abstract)

¹¹⁵ Tomado de: Vujovic O., Perera F., Dar AR., et al (1998). Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? International journal of radiation oncology, biology, physics. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531372>

¹¹⁶ Tomado de: Punglia R., (2010). Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. BMJ (Clinical research ed.). Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197326?dopt=Abstract>. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

R28

Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama estadios T1-T2, N0, con cirugía conservadora de mama, que no recibieron quimioterapia adyuvante, iniciar la radioterapia en el rango de la 2 a 12 semanas posteriores a la cirugía, ya que parece que en este rango de tiempo no se aumenta el riesgo de recurrencia. **Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)**

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes manifestaron la necesidad de la normatización institucional e idónea socialización al personal de salud, sobre los tiempos adecuados de espera para el inicio del tratamiento e informarlo oportunamente a las pacientes, con el fin de minimizar la preocupación de la misma por los tiempos de espera.

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

*Un ECA que se hizo para comparar dos momentos diferentes para la terapia de radiación en pacientes con cáncer de mama quienes tuvieron cirugía conservadora, y eran candidatas para recibir quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida, metotraxate y fluorouracilo (CMF). Un total de 206 pacientes quienes tuvieron cuadrantectomía y disección axilar por cáncer de mama y estaba planeado que recibieran quimioterapia adyuvante CMF, fueron aleatorizadas a radioterapia concurrente o secuencial. La radioterapia se aplicó solamente en toda la mama, tangencialmente, con dosis de 50 Gy en 20 fracciones por 4 semanas, seguido por una sobreimpresión de electrones de 10-15 Gy en 4-6 fracciones en el lecho tumoral. No hubo diferencias a los 5 años en supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de metástasis, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general, entre los dos grupos de tratamiento. Todas las pacientes completaron la radioterapia planeada. No se observó que haya evidencia de un riesgo aumentado de toxicidad entre los dos brazos del estudio. No se observó diferencia en la intensidad de las dosis de radioterapia ni quimioterapia entre los dos grupos. En las pacientes que tenían márgenes quirúrgicos negativos y recibían quimioterapia adyuvante, la radioterapia se puede retrasar hasta por 7 meses. La administración concurrente de quimioterapia CMF y radioterapia es segura y podría ser reservada para las pacientes con alto riesgo de recurrencia local, como lo son aquellas con márgenes quirúrgicos positivos o tumores con diámetros grandes¹¹⁷. **Calidad de Evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○***

- La radioterapia se iniciará en las 2-4 semanas después del último ciclo con antraciclinas. No se recomienda el uso concomitante de antraciclinas y radioterapia.

En un estudio de cohorte retrospectivo se evaluó si la radioterapia concurrente afectaba la distribución y la toxicidad de la quimioterapia adyuvante intravenosa CMF, en mujeres con cáncer de mama operable. Se revisaron los expedientes médicos de 321 pacientes con cáncer de mama quienes recibieron sólo CMF por 6 ciclos, o que recibieron CMF por 4 ciclos luego de una antraciclina (A-CMF). Las 144 mujeres tuvieron radioterapia concurrentemente con CMF. La distribución óptima de CMF (éxito, opuesto a falla), fue definido como el logro combinado

¹¹⁷ Tomado de: Arcangeli G., Pinnaró P., Rambone R., et al (2006). A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16226397>.

de un promedio de intensidad de dosis relativa (aRDI) mayor o igual a 85%, y un porcentaje promedio de la dosis total (aPTD) mayor o igual al 90%, para los tres fármacos en el régimen de CMF. El análisis mostró que la radioterapia concurrente no afectó la distribución de CMF (OR para éxito 1.391 $p=0.230$). El régimen secuencial A-CMF (OR para éxito 0.208, 95% IC 0.120-0.360, $p<0.001$) y edad mayor o igual a 56 años (OR para éxito 0.351, 95% IC 0.200-0.161, $p<0.001$) se asociaron independientemente con una distribución de CMF subóptima. Más aún, la radioterapia concurrente se asoció independientemente con aumento en leucopenia, trombocitopenia, dolor epigástrico, mucositis y fatiga.

El análisis retrospectivo sugiere que la radioterapia concurrente no tiene un impacto en la distribución de CMF, pero incrementa el peso de la toxicidad relacionada con CMF¹¹⁸. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

- Pautas sin antraciclinas: se podrá realizar de forma concomitante.

En caso de realizarse la radioterapia después de la intervención quirúrgica reparadora, se realizará siguiendo las mismas indicaciones que en el tratamiento quirúrgico previo, conservador o radical, y, en general, no se administrará sobreimpresión por la dificultad de localizar el lecho quirúrgico (excepto en el caso en que se haya marcado). Se considera contraindicación absoluta el embarazo y contraindicaciones relativas la irradiación previa y las enfermedades autoinmunes o del colágeno¹¹⁹.

R29

Se recomienda que, en caso de realizarse la radioterapia después de la quimioterapia primaria, la radioterapia se basará en el estadio de peor pronóstico: entre inicial (clínico) o posquirúrgico (patológico). [E] **Recomendación débil a favor de utilizarla.** (2↑)

1. Carcinoma ductal *in situ*

En un ECA, con 5 318 pacientes con cáncer de mama en estadios I al II y escisión completa microscópica, fueron aleatorizados a 16 Gy de radiación en 8 fracciones versus no radiación, con seguimiento medio de 5.1 años. Todas las pacientes recibieron 50 Gy de radiación a toda la mama en fracciones de 2Gy, por 5 semanas. La recurrencia local a 5 años fue de 4.3% para el grupo de 16 Gy, versus 7.3% para el grupo control ($p < 0.001$, NNT 34). No hubo diferencias significativas entre los tratamientos en relación a metástasis y sobrevida general¹²⁰. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

¹¹⁸ Tomado de: Montemurro (2006). Concurrent radiotherapy does not affect adjuvant CMF delivery but is associated with increased toxicity in women with early breast cancer. *Journal of Chemotherapy*. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572899>.

¹¹⁹ Tomado de: Kuerer H., et al (2002). Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery*. 131 (1), 108-110. Consultado el 07, 10, 2010 en [http://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(02\)06787-9/abstract](http://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(02)06787-9/abstract)

¹²⁰ Tomado de: Bartelink H., (2001). Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *The New England journal of medicine*. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794170?dopt=Abstract>. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

R30

Se recomienda, en pacientes con cáncer de mama temprano y escisión microscópica completa, la adición de 16 Gy a la radiación a 50 Gy de radiación, ya que parece reducir el riesgo de recurrencia local. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla.** (1↑)

En un estudio retrospectivo de cohorte, con 18 050 mujeres con cáncer de mama en estadio 0 al II, quienes tuvieron cirugía conservadora de mama y radioterapia, fueron evaluadas por recurrencia local. En el análisis de un subgrupo de 1 616 pacientes, con un seguimiento medio de 10 años. Al comparar el grupo de 16 Gy versus el grupo sin radiación adicional: para pacientes con tumores de alto grado, la recurrencia local fue de 8.6% versus 18.9% ($p = 0.01$, NNT 10); para pacientes menores de 50 años, la recurrencia local fue de 11.4% versus 19.4% ($p = 0.0046$, NNT 13¹²¹). **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○ En un estudio el objetivo era conocer cuáles factores de riesgo afectaban la recaída local en el cáncer de mama. Un total de 1165 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama temprano fueron incluidas. La dosis de sobreimpresión fue modulada en la presencia de factores de riesgo. Las pacientes con un factor de riesgo recibieron una sobreimpresión e 10 Gy, mientras que se administraron 20 Gy a aquellas pacientes con dos factores de riesgo. El seguimiento medio fue de 60 meses. La edad media de las pacientes era de 56.7 años +/- 10.8 años. Había presencia de factores de riesgo local en el 82.8% de las pacientes. La probabilidad de permanecer libre de recurrencia local a los 5 y a los 10 años es 97.7% (IC 95%: 96.7-98.7) y 94.5% (IC 95%: 92.1-96.9). Solamente la edad mostró tener un impacto en la recaída local en un análisis multivariable. Las pacientes con 40 años de edad o menores tienen un riesgo relativo de recaída local de 5.27 y las pacientes con edades de 41 a 50 años, de 3.7, respecto a las pacientes de 50 años o más. Las pacientes de 40 años o menores tienen un riesgo más alto de recaída local que las pacientes mayores. Otros factores de riesgo como el tamaño del tumor, carcinoma intraductal o el status de los márgenes, pudieran estar enmascarados por el aumento de la dosis de radiación¹²². **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

R31

Se recomienda, en mujeres con carcinoma ductal *in situ* de alto grado y menores de 50 años, la adición de 16 Gy a los 50 Gy de radiación, ya que parece reducir el riesgo de recurrencia local. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla.** (1↑)

2. Carcinoma lobulillar *in situ*

El reconocimiento reciente de que en algunos casos el carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS) puede ser una lesión precursora ha llevado a confusión de si debe ser tratado como carcinoma ductal *in situ* (DCIS) (escisión con márgenes negativos y radiación). Actualmente, no existen datos

¹²¹ Tomado de: Punglia R., (2010). Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. BMJ (Clinical research ed.). Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197326?dopt=Abstract>. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

¹²² Tomado de: Algara L.; (2007). Risk factors of local relapse in breast cancer: the importance of age. Clinical & translational oncology. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329223>.

que indiquen que la incidencia de cáncer subsiguiente se reduzca con este abordaje. Cuando se observa LCIS en una escisión, no es necesario obtener márgenes negativos de resección, y no existe un rol establecido de terapia de radiación en pacientes con neoplasia lobular (LN).

¹²³Calidad de Evidencia BAJA ⊕⊕○○

NR32	No se recomienda realizar radioterapia en mujeres con carcinoma lobulillar <i>in situ</i>, ya que el riesgo de recidiva local es mínimo y la radioterapia no ha demostrado ser efectiva en disminuir la incidencia de cáncer subsiguiente. [E] Recomendación débil en contra de utilizarla. (2↓)
-------------	---

3. Carcinoma micro-invasor e infiltrante

En relación con la radioterapia de los tumores infiltrantes de mama, complementaria a intervención quirúrgica, se ha encontrado que:

- Mama: se aconseja radioterapia de mama (45-50 Gy) en caso de tratamiento quirúrgico conservador. También estará indicada en las mujeres con tumores avanzados y que no sean resecables después de la quimioterapia prequirúrgica (45-54 Gy).

R33	Se recomienda, en mujeres con carcinoma microinfiltrante e infiltrante, realizar radioterapia de mama (45-50 Gy) en caso de tratamiento quirúrgico conservador y tumores avanzados y que no sean resecables después de la quimioterapia prequirúrgica. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

- Sobreimpresión del lecho quirúrgico: se recomienda la sobreimpresión del lecho quirúrgico (alrededor de 16 Gy) a las pacientes de una edad inferior a 60 años si los márgenes son insuficientes (inferiores a 1 mm) o hay un extenso componente intraductal.

R34	Se recomienda la sobreimpresión del lecho quirúrgico (alrededor de 16 Gy) a las pacientes de una edad inferior a 60 años si los márgenes son insuficientes (inferiores a 1 mm) o hay un extenso componente intraductal. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

- Pared torácica: en el caso de tratamiento quirúrgico radical, se recomienda radioterapia de pared torácica (45-50 Gy) en caso de T3 o T4, afectación de 4 o más ganglios o márgenes insuficientes. En este último caso, se recomienda sobreimpresión radioterápica del lecho quirúrgico (10-20 Gy). Si la mujer tiene de 1 a 3 ganglios positivos, se tiene que valorar individualmente la radioterapia de pared torácica (45-50 Gy).

¹²³ Tomado de: Devita V., Lawrence T., Rosenberg S., (2007). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Eighth Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.

R35

Se recomienda, en mujeres con tratamiento quirúrgico radical de tumores T3 o T4, en la afectación de 4 o más ganglios, márgenes quirúrgicos insuficientes; realizar radioterapia a la pared torácica (45-50 Gy). Y, en caso de márgenes quirúrgicos insuficientes, la sobreimpresión del lecho quirúrgico con 10-20 Gy. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla.** (1↑)

En una serie, recurrencia en los ganglios supraclaviculares aparecieron en 17% de pacientes no irradiados o en pacientes inadecuadamente irradiados (17 de 102), comparado con 2% de 56 pacientes irradiados. En otra serie, el riesgo de recurrencia supraclavicular fue 13% (6 de 46) entre pacientes no irradiados con 4 ó más ganglios positivos, comparado con 4% (2 de 52) entre aquellos no irradiados. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○ Un ECA mostró mejoría en el riesgo de recurrencia local-regional en pacientes irradiados en los subgrupos con ya sea: de uno a tres ganglios positivos, o cuatro o más ganglios positivos. La diferencia en las tasas de recurrencia para pacientes con uno a tres ganglios positivos fue de significancia limítrofe entre los grupos (20% en el grupo control y 8% en el grupo irradiado, $p=0.066$), mientras que la diferencia entre los grupos de pacientes con cuatro o más ganglios positivos fue significativamente alta (tasas de recurrencia de 51% y 17% entre los dos grupos, respectivamente, $p=0.004$) **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕ En otro estudio, pacientes con uno a tres ganglios positivos y aquellos con cuatro o más ganglios positivos, tuvieron una mejoría estadísticamente significativa en sobrevida libre de enfermedad, cuando se les dio PMRT además de quimioterapia, pero sólo los pacientes con 4 ó más ganglios involucrados, tuvieron una ventaja significativa es la sobrevida específica por cáncer, por la adición de PMRT¹²⁴. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

R36

Se recomienda radioterapia de la región supraclavicular (45-50 Gy) en mujeres con cáncer de mama en el caso de afectación de 4 o más ganglios axilares o presencia de invasión tumoral axilar extracapsular ganglionar, y/o ausencia de linfadenectomía axilar sin estudio del ganglio centinela. Y, en el caso de afectación de ganglios supraclaviculares, se procederá a su irradiación y se valorará una sobreimpresión (10-30 Gy). [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla.** (1↑)

La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda que luego de una cirugía adecuada con disección axilar completa o nivel I/II, la radioterapia adyuvante axilar de rutina no es necesaria y puede agregar morbilidad¹²⁵. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○ En un estudio de cohorte retrospectivo italiano de 287 pacientes entre los estadios T1-T3 con un seguimiento de 5 años y 4 o más ganglios afectados; tratadas con cuadrantectomía y radioterapia (RT) de mama, pero no radioterapia axilar. Radioterapia supraclavicular fue dada sólo cuando se presentaba un pronóstico desfavorable. Del total 170 (59.2%) no recibieron

¹²⁴ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 14. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

¹²⁵ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 15. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

RT supraclavicular y 117 (40.8%) si la recibieron. Después del seguimiento de 5 años (rango 4-105 meses), 4.7% murieron y 13.5% desarrollaron metástasis a distancia en el grupo de no RT supraclavicular comparado con 12.0% muertes ($P = 0.028$ test log rank) y 24.8% ($P = 0.201$ test log rank) en el grupo de RT supraclavicular. Ningún paciente en el grupo de RT supraclavicular desarrollo metástasis comparado con 4 del grupo de no RT supraclavicular. No hubo recurrencias axilares. Los autores concluyeron que la disección completa axilar parece ser un tratamiento adecuado en pacientes con 4 o más ganglios afectados. La baja tasa de recurrencia sugiere que la cirugía conservadora es un adecuado tratamiento para estas pacientes¹²⁶. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

- Región axilar: sólo se recomienda radioterapia de la región axilar (45-50 Gy) en caso de enfermedad voluminosa (porcentaje de ganglios afectados igual o superior al 75% o ganglio afectado de tamaño superior a 1,5 cm) o persistente, o bien en el supuesto de que no se haya realizado la linfadenectomía axilar o ésta sea insuficiente, sin estudio del ganglio centinela.

R37	<p>Se recomienda en cáncer de mama la radioterapia de la región axilar (45-50 Gy) en caso de presencia de afección extra-capsular en ganglios axilares, un porcentaje de ganglios afectados $\geq 75\%$ o ganglio afectado de tamaño superior a 1,5 cm), en enfermedad persistente, cuando no se haya realizado la linfadenectomía axilar o ésta sea insuficiente, sin estudio del ganglio centinela. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</p>
------------	---

Dos estudios demostraron que no hay mejoría en la supervivencia en pacientes que tuvieron disección de cadena mamaria interna, además de la mastectomía radical estándar. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕ Un ensayo de 150 pacientes con involucramiento de cadena mamaria interna, se aleatorizó a los individuos a alguna de las siguientes opciones: resección radical de cadena mamaria interna supraclavicular, ninguna cirugía adicional, o radioterapia en dichas áreas. Las tasas de supervivencia libres de enfermedad a los 5 años fueron similares en los tres brazos del estudio (57%, 53% y 51% respectivamente), aunque el riesgo de recurrencia en cadena mamaria interna y/o supraclavicular fue menor en el grupo irradiado (12%, 0% y 16% respectivamente). **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕ Una revisión de series de casos y de ensayos controlados aleatorizados, mostró que no hay beneficio de la radioterapia en cadena mamaria interna. Los estudios revisados incluían pacientes de 1938 en adelante, aumentando la posibilidad de que los efectos secundarios de los tratamientos anticuados pudieran haber influenciado los resultados en contra de la irradiación de cadena mamaria interna. No existe evidencia de que la irradiación de cadena mamaria interna deba realizarse rutinariamente en ningún grupo de pacientes. El número de cánceres detectados va en aumento, aunado al hecho de que cada vez menos pacientes se presentan con cáncer localmente avanzado, puede resultar en una reducción de la afectación de la cadena mamaria interna¹²⁷. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

¹²⁶ Tomado de: Galimberti V., Leonardi M., Rotmensz N., et al (2008). Can axillary and supraclavicular radiotherapy be avoided after breast-conserving surgery and axillary dissection in women with multiple involved axillary nodes? Experience at the European Institute of Oncology. Tumori. Consultado en 07/10/2010 en https://fs20.formsite.com/mtristan/files/f-17-425-5399426_Ep87kQDQ_tumori.pdf.

¹²⁷ Ídem; 2007

- Región mamaria interna: se valorará radioterapia (45-50 Gy) en caso de afectación clínica o patológica ganglionar en este nivel.

Se puede contemplar el hipo fraccionamiento en las pacientes de edad avanzada o con comorbilidad importante. La irradiación parcial de la mama sólo se contempla en el marco de ensayos clínicos.

*En un ECA un grupo de 1 009 mujeres con tumores de mama <1 cm y ganglios negativos tuvieron tumorectomía y fueron aleatorizadas a radiación más tamoxifeno versus sólo radioterapia versus sólo tamoxifeno, el riesgo de recurrencia ipsilateral a 8 años fue de 2.8% vs. 9.3% vs. 16.5%. El tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer de mama contra lateral de 5.4% a 2.2%; no hubo diferencias en cuanto a mortalidad y metástasis¹²⁸. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

*En un ECA un total de 769 mujeres mayores de 50 años con cáncer de mama invasivo <5 cm completamente resecado (estadios T1 o T2 con márgenes de resección negativos y con ganglios negativos), fueron aleatorizadas a irradiación de mama más tamoxifeno 20 mg/día por 5 años versus tamoxifeno solamente, con un seguimiento medio de 5.6 años. La tasa de recaída local a los 5 años fue de 0.6% versus 7.7% (p < 0.001, NNT 14), la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue de 91% versus 84% (p = 0.004, NNT 7), la tasa de recaída en axila ipsilateral a los 5 años fue de 0.5% versus 2.5% (p = 0.049, NNT 50). No hubo diferencias significativas en sobrevida general (92.8% vs. 93.2%), en tasas de recaída distante (4.5% vs. 4%) o en eventos adversos¹²⁹. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

*En un ECA de 636 mujeres mayores de 70 años con cáncer de mama invasivo <4cm. completamente resecado (estadio T1N0M0) fueron aleatorizadas a irradiación de mama más tamoxifeno 20 mg/día por 5 años, versus tamoxifeno solo. La tasa de recurrencia local o regional a 5 años fue 1% versus 4% (p < 0.001, NNT 34). No hubo diferencias significativas en sobrevida general (87% versus 86%), metástasis a distancia, o tasas de mastectomía por recurrencia local¹³⁰. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

R38

Se recomienda la adición de radioterapia en mama al tamoxifeno, ya que puede reducir la recurrencia axilar o en mama, luego de tumorectomía para cánceres de mama pequeños, con ganglios negativos. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En un ECA de 347 pacientes con edades entre 45 a 75 años, con cáncer de mama en estadio T1N0M0, quienes tuvieron terapia conservadora de mama, las pacientes fueron aleatorizadas a uno de cuatro posibles tratamientos, con un seguimiento medio de 9.9 años: terapia de radiación, tamoxifeno, terapia de radiación más tamoxifeno, ninguna terapia adicional. La sobrevida libre de eventos a los 8 años (p < 0.0001) fue de: 78% para terapia de radiación,

¹²⁸ Tomado de: Fisher B., Bryant J, Dignam JJ, et al (2002). Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377957?dopt=Abstract>.

¹²⁹ Tomado de: Fyles A., McCreedy D., Manchul LA., et al (2004). Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. The New England journal of medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342804?dopt=Abstract>.

¹³⁰ Tomado de: Smith I., Ross G., (2004). Breast radiotherapy after lumpectomy--no longer always necessary. The New England journal of medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342811?dopt= Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342811?dopt=Abstract). Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

78% para tamoxifeno, 78% para terapia de radiación más tamoxifeno, 48% para el grupo que no recibió ninguna terapia adicional. No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación a la sobrevida libre de enfermedad distante¹³¹. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

R39	Se recomienda en mujeres con cáncer de mama temprano luego de cirugía conservadora, la utilización de radioterapia adyuvante con o sin tamoxifeno, dependiendo del estatus hormonal tumoral; ya que parece incrementar la sobrevida libre de eventos en pacientes con bajo riesgo de recurrencia. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

Radioterapia para portadoras de la mutación BRCA

En un estudio retrospectivo de cohorte, 131 pacientes (edad media 43 años), con historia familiar de cáncer de mama y/o cáncer de ovario, tratados con cirugía conservadora de mama y radioterapia, y estudiados por mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, fueron comparados con 261 pacientes control (sin historia familiar). Seguimiento medio de 8.75 años. Se encontraron mutaciones BRCA1/2 en 20.6% de los pacientes con historia familiar. Conforme disminuye la edad, se asocia con recurrencia de cáncer de mama ($p < 0.05$). No hubo diferencias significativas en cuanto a la recurrencia de cáncer de mama como primer evento¹³². **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

Los portadores de la mutación BRCA tienen tasas similares de recurrencia luego de cirugía y luego de radioterapia, comparado con los no portadores de la mutación. En la siguiente tabla se muestra la recurrencia de cáncer de mama esperada, según el tipo de tumor:

Comparación de recurrencia según el tipo de tumor ¹³³			
	Mutaciones BRCA1/2	Tumores sin mutación	Tumores esporádicos
Tiempo medio para recurrencia del cáncer de mama	80 meses	39 meses	46 meses
Recurrencia del cáncer de mama	24%	22%	19%
Cáncer de mama contra lateral	37%	18.3% *	7.3% *
* $p < 0.001$ vs Mutaciones BRCA			

¹³¹ Tomado de: Winzer K., Sauerbrei W., Braun M., et al (2010). Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. European journal of cancer. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879131?dopt=Abstract>

¹³² Tomado de: Kirova Y., Stoppa-Lyonnet D., Savignoni A., et al (2005). Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. European journal of cancer. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ejccancer.info/article/S0959-8049%2805%2900602-7/abstract>.

¹³³ Ídem; 2005.

Riesgos de la radioterapia

Riesgo de un segundo cáncer luego de la radioterapia

- La radioterapia, dependiendo de las técnicas, campos y equipos usados para cáncer de mama, se ha asociado a un incremento en el riesgo de cáncer pulmonar, especialmente en fumadoras, en un estudio de caso control entre 1986 y 1989.¹³⁴ **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○
- La radioterapia, dependiendo de las técnicas, campos y equipos usados para cáncer de mama, se ha asociado a un incremento del riesgo de carcinoma de células escamosas en esófago, basado en un estudio retrospectivo de pacientes que recibieron dosis de radiación más grandes que el estándar.¹³⁵ **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○
- Los sarcomas inducidos por radioterapia son raros, se reportaron 35 casos en un grupo de 13 472 pacientes con cáncer de mama quienes fueron tratadas con radioterapia mega-voltaje, con un seguimiento medio de 9.3 años.¹³⁶ **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○
- La radioterapia para cáncer de mama no se asocia con un riesgo aumentado de cáncer tiroideo en un estudio retrospectivo con 48 495 mujeres.¹³⁷ **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

Resultados cardiovasculares

*En un estudio de cohorte, con 393 mujeres con tumores en cuadrantes internos versus 852 mujeres con tumores en cuadrantes externos, quienes recibieron radioterapia para cáncer de mama con ganglios negativos, tuvieron un seguimiento por un promedio de 7.7 años. Al comparar la radiación de cuadrantes internos versus la radiación de cuadrantes externos: mortalidad general a los 10 años 20% versus 13% (p=0.009), mortalidad cardiovascular a los 10 años 6.2% versus 1.2% (p=0.002), mortalidad específica por cáncer de mama a los 10 años 12.5% versus 9.5% (p=0.096). El hecho de que fueran tumores de mama izquierda o derecha no afectó significativamente las tasas de mortalidad. La radiación de tumores de cuadrantes internos se asocia con un aumento de la mortalidad cardiovascular comparado con la radiación de tumores de cuadrantes externos¹³⁸. **Calidad de la Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○*

- La radiación de tumores de cuadrantes internos se asocia con un aumento de la mortalidad cardiovascular, comparado con la radiación de tumores de cuadrantes externos.

¹³⁴ Tomado de: Neugut A., Murray T., Santos J., et al (1994). Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156488?dopt=Abstract>.

¹³⁵ Tomado de: Ahsan H., Neugut A., (1998). Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. Annals of internal medicine. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9441571?dopt=Abstract>. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>.

¹³⁶ Tomado de: Kirova Y., Vilcoq JR., Asselain B., et al (2005). Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15981282?dopt=Abstract>.

¹³⁷ Tomado de: Huang J., Walker R., Groome PG., et al (2001). Risk of thyroid carcinoma in a female population after radiotherapy for breast carcinoma. Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745217?dopt=Abstract>.

¹³⁸ Tomado de: Bouchardy C., (2010). Excess of cardiovascular mortality among node-negative breast cancer patients irradiated for inner-quadrant tumors. Annals of oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19703922?dopt=Abstract>. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

En un estudio de cohorte de 4 414 pacientes con cáncer de mama quienes sobrevivieron 10 años. Se presentaron 942 eventos cardiovasculares en un seguimiento medio de 18 años. La razón de incidencia estandarizada fue 1.3 (95% IC 1.22-1.38), o un exceso de 0.63 casos por 100 pacientes-años. Los autores concluyeron que la radiación en mama por sí sola no se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. La radioterapia al lado izquierdo o derecho de la cadena mamaria interna se asocia con riesgo aumentado de infarto agudo del miocardio y de insuficiencia cardiaca congestiva¹³⁹. **Calidad de la Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

- La radioterapia a la cadena mamaria interna por cáncer de mama puede aumentar el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular.

En un cohorte de 20 871 mujeres con cáncer de mama, quienes tuvieron seguimiento por un promedio de 18.5 años. Los resultados reportan muerte o enfermedad que ocurrieron más de 15 años luego del diagnóstico, comparado en un análisis ajustado por edad con mujeres con cáncer de mama derecho y sin radioterapia. Al analizar la mortalidad por cualquier causa: 16.6% en las mujeres con cáncer de mama derecho sin radioterapia, 13.7% en mujeres con cáncer de mama derecho con radioterapia (no significativo), 17.8% en mujeres con cáncer de mama izquierdo sin radioterapia (no significativo), y 15% en mujeres con cáncer de mama izquierdo con radioterapia (pero hubo aumento estadísticamente significativo del riesgo en este grupo, en el análisis ajustado por edad). En relación a la mortalidad cardiovascular: 5.4% en mujeres con cáncer de mama derecho sin radioterapia, 4% en mujeres con cáncer de mama derecho con radioterapia (no significativo), 5.4% en mujeres con cáncer de mama izquierdo sin radioterapia (no significativo), y 4.9% en mujeres con cáncer de mama izquierdo con radioterapia (pero hubo aumento estadísticamente significativo del riesgo en este grupo, en el análisis ajustado por edad). Al analizar la mortalidad por enfermedad cardiaca isquémica, se presentan los siguientes datos: 2% en mujeres con cáncer de mama derecho sin radioterapia, 1.9% en mujeres con cáncer de mama derecho con radioterapia (no significativo), 2% en mujeres con cáncer de mama izquierdo sin radioterapia (no significativo) y 2.3% en mujeres con cáncer de mama izquierdo y radioterapia (pero hubo aumento estadísticamente significativo del riesgo en este grupo, en el análisis ajustado por edad)¹⁴⁰. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

- Cáncer de mama izquierdo más radiación puede ser un factor de riesgo a largo plazo para enfermedad cardiovascular.

¹³⁹ Tomado de: Hooning M., Botma A., Aleman BM., et al (2007). Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341728?dopt=Abstract>.

¹⁴⁰ Tomado de: Roychoudhuri R., (2007). Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. BMC Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224064?dopt=Abstract>. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA EN ESTADIO IV

La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico del cáncer de mama es un fenómeno poco frecuente. Ocurre en menos de un 5% de todos los casos. No obstante, la diseminación más allá de la glándula mamaria se puede manifestar al cabo de unos años del primer diagnóstico y tratamiento del tumor primario, a pesar de haberse administrado un tratamiento complementario. La evolución de la enfermedad general es muy variable, desde algunos casos en los que la supervivencia es muy corta (de pocos meses), hasta aquellos casos en los que el curso de la enfermedad es muy lento, prácticamente sin síntomas, y la expectativa de vida es más larga. En términos generales, la supervivencia media se sitúa en torno a los 24-36 meses desde el momento de su diagnóstico y las posibilidades de curación son muy escasas, aunque hay que reconocer que hay una pequeña fracción de pacientes con una excelente respuesta al tratamiento y una ausencia de progresión de la enfermedad que se prolonga muchos años. En este caso, su supervivencia resulta ser prácticamente similar a la de la población de mujeres de la misma edad sin una neoplasia¹⁴¹.

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

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

Existe un conjunto de variables que condicionan la respuesta al tratamiento, tales como:

1. Los criterios de hormonosensibilidad, definida por la expresión de los receptores hormonales, y la respuesta previa a un tratamiento hormonal.
2. La sobreexpresión o amplificación del gen HER-2.
3. El intervalo sin enfermedad.
4. La extensión y localización de las metástasis.
5. La edad de la paciente.
6. El tipo de tratamiento administrado previamente, sea de forma complementaria o en la enfermedad diseminada y, en último término, de la respuesta obtenida.

• Tratamiento hormonal

En cuanto a la terapia hormonal, usada para cáncer de mama metastásico con receptor de estrógenos ER-positivo, se ha encontrado que el tamoxifeno es la terapia endocrina más utilizada para paliación del cáncer de mama metastásico en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico de bajo volumen y poca agresividad, que son positivos para receptores de estrógenos y/o receptores de progesterona¹⁴².

¹⁴¹ Tomado de: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. (Actualizada 2008). *Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña: Oncoguía de mama*. Barcelona, España. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2897/oncoguia2008mama.pdf>

¹⁴² Tomado de: DynaMed (2010). *Evidences Summaries Hormonal therapy for breast cancer*. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

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

R40

Se recomienda, como una opción de tratamiento en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico de bajo volumen y poca agresividad, cuyos receptores de estrógenos y/o receptores de progesterona son fuertemente positivos, el tratamiento con tamoxifeno. [E] *(Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)*

*Un meta-análisis de cuatro ECA's con un total de 506 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado. aleatorizadas a solamente agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante o a tratamiento combinado con agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante más tamoxifeno. Con un seguimiento medio de 6.8 años, hubo un beneficio significativo en sobrevida (test de log-rank estratificado, $p=0.02$, HR 0.78) y beneficio en sobrevida libre de progresión (log-rank test estratificado, $p=0.0003$, HR 0.70) a favor del tratamiento combinado. La tasa de respuesta general fue significativamente mayor con la terapia endocrina combinada (test Mantel Haenzel estratificado, $p=0.03$, odds ratio 0.67), la combinación del agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante más tamoxifeno es superior al agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante solo en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado. Sin embargo, si una mujer premenopáusica con cáncer de mama avanzado se considera oportuno para tratamiento endocrino, se propone que la combinación del tamoxifeno con el agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante, sea considerado como el nuevo estándar en el tratamiento¹⁴³. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

No existe un estudio comparativo entre análogos de la LH-RH combinados con tamoxifeno frente a tamoxifeno en monoterapia. Si bien no existen bastantes resultados indicativos derivados de estudios aleatorizados en pacientes premenopáusicas, algunas GPC han propuesto la utilización de una combinación de análogos de la LH-RH e inhibidores de la aromatasa.

R41

Se recomienda como una opción terapéutica en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico, la ablación ovárica junto con terapia antiestrogénica periférica, ya que parece mejorar la sobrevida libre de progresión. [E] *Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)*

No existe evidencia clara de que alguna secuencia en particular de agentes endocrinos ofrezca ventaja en la sobrevida general, en relación con los otros agentes. Los inhibidores de

¹⁴³ Tomado de: Klijn J., Blamey R., Boccardo F., 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. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208825>.

*aromatasa de tercera generación muestran evidencia de superioridad en situaciones clínicas de importancia, incluyendo tasa de respuesta y tiempo para progresión (TTP), comparado con el tamoxifeno, independientemente del uso previo de tamoxifeno adyuvante. Existe buena evidencia, que en pacientes que no responden al tamoxifeno, los inhibidores de aromatasa de tercera generación son superiores que el acetato de megestrol¹⁴⁴. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

En las mujeres posmenopáusicas los inhibidores de la aromatasa han mostrado ser superiores al tamoxifeno en el tratamiento de primera línea del cáncer metastásico hormonosensible, basados en que producen un tiempo mayor para progresión de la enfermedad y menor toxicidad que el tamoxifeno. Los tres inhibidores de aromatasa han sido efectivos para mujeres postmenopáusicas con progresión de la enfermedad con tamoxifeno. El exemestane es efectivo luego de una falla con anastrozol o letrozol. El anastrozol y el letrozol son efectivos luego de una falla con exemestane¹⁴⁵.

R42	Se recomienda, en mujeres posmenopáusicas con cáncer metastásico hormonosensible sin enfermedad visceral agresiva, el tratamiento de primera línea con inhibidores de la aromatasa de tercera generación, ya que parecen mejorar la tasa de respuesta y tiempo para progresión. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla.</i> (1↑)
------------	--

*Un ECA de mujeres posmenopáusicas fueron aleatorizadas para recibir ya sea una inyección intramuscular de fulvestrant 250 mg una vez al mes o una dosis oral diaria de anastrozol 1 mg. Se siguieron 400 pacientes por un periodo medio de 16.8 meses. El fulvestrant fue tan efectivo como el anastrozol en términos de tiempo para progresión (TTP) (hazard ratio 0.92, 95.14% IC 0.74 a 1.14, p=0.43), el TTP medio fue de 5.4 meses con fulvestrant y 3.4 meses con anastrozole. Las tasas de OR fueron 17.5% con ambos tratamientos. Las tasas de beneficio clínico (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable mayor o igual a 24 semanas) fueron 42.2% para fulvestrant y 36.1% para anastrozol (95% IC-4.00% a 16.41%; P =0.26). En pacientes con respuesta, la duración media de la respuesta (DOR) (desde la aleatorización hasta la progresión) fue 19.0 meses con fulvestrant y 10.8 meses con anastrozol. Utilizando a todos los pacientes, el DOR fue significativamente mayor para fulvestrant comparado con anastrozol, la razón de duración promedio de respuesta fue 1.35 (95% IC 1.1.0 a 1.67, p<0.01). Ambos tratamientos fueron bien tolerados¹⁴⁶. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

En las mujeres posmenopáusicas que presentan una progresión de su enfermedad darse tratamiento de segunda línea con medicamentos antiestrogénicos¹⁴⁷.

¹⁴⁴ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 22. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

¹⁴⁵ Tomado de: DynaMed (2010). Evidences Summaries Hormonal therapy for breast cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

¹⁴⁶ Tomado de: Howell A., Robertson JF., Quaresma Albano J., et al (2002). Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *Journal of clinical oncology*. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177099>.

¹⁴⁷ Tomado de: DynaMed (2010). Evidences Summaries Hormonal therapy for breast cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

R43	Se recomienda, en mujeres posmenopáusicas con cáncer metastásico que presentan una progresión de su enfermedad, el tratamiento de segunda línea hormonal, ya que aumentan el tiempo para progresión, la tasa de beneficio clínico (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable mayor o igual a 24 semanas) y la duración promedio de respuesta. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

- **Quimioterapia para cáncer de mama metastásico¹⁴⁸**

R44	Se recomienda la quimioterapia para mujeres con tumores con receptores hormonales negativos, metástasis sintomáticas en órganos o enfermedad refractaria a terapia hormonal. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

- Los regímenes combinados (comparados con un solo agente) tienen mayor eficacia (tasas de respuesta, tiempo para progresión), pero mayor toxicidad. Generalmente se utilizan para enfermedad sintomática rápidamente progresiva.

R45	Se podrían considerar los regímenes combinados de quimioterapia para mujeres con enfermedad sintomática rápidamente progresiva, ya que parecen tener mayor eficacia pero con mayor toxicidad. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

- Los regímenes de quimioterapia que contienen antraciclinas (doxorubicina o epirubicina) o taxanos (paclitaxel o docetaxel) tienen tasas de respuesta mayores, basados en revisiones Cochrane.
- Las antraciclinas mejoran las tasas de respuesta del tumor comparados con otros regímenes de quimioterapia, pero tienen mayor toxicidad y ninguna diferencia en las tasas de supervivencia.

R46	Se recomienda los regímenes de quimioterapia que contienen antraciclinas y/o taxanos, ya que tienen tasas de respuesta mayores. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	---

- Los regímenes que contienen taxanos mejoran la supervivencia general, el tiempo para progresión y la respuesta general en mujeres con cáncer de mama metastásico comparado con otros regímenes de quimioterapia.

Un ECA en fase III entre febrero 1993 y setiembre 1995, con 739 pacientes con cáncer de mama metastásico que entraron a un ensayo inter-grupo (E1193), donde se comparó doxorubicina (60 mg/m²), paclitaxel (175 mg/m²/24 h), y la combinación de doxorubicina y paclitaxel (AT),

¹⁴⁸ Tomado de: DynaMed (2010). *Evidences Summaries Breast Cancer treatment*. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

50 mg/m² y 150 mg/m²/24 h, más factor estimulador de colonias de granulocitos 5 mg/kg como terapia de primera línea. Los pacientes que recibían doxorubicina o paclitaxel como único agente fueron cruzados con el otro agente en tiempo de progresión. Las respuestas (respuesta completa y respuesta parcial) se vieron en 36% de doxorubicina, 34% paclitaxel, y 47% en pacientes del grupo AT ($p= 0.84$ para doxorubicina versus paclitaxel, $p=0.007$ para versus AT, $p=0.004$ para paclitaxel versus AT). El tiempo medio para falla del tratamiento (TTF) es 5.8, 6.0 y 8.0 meses para doxorubicina, paclitaxel y AT respectivamente ($P =.68$ para doxorubicina v paclitaxel, $P =.003$ para doxorubicina v AT, $P =.009$ para paclitaxel v AT). La sobrevida media fue 18.9 meses para los pacientes que estaban con doxorubicina, 22.2 meses para los pacientes que tenían paclitaxel y 22.0 meses para el grupo de pacientes de AT (p no significativa). Las respuestas se observaron en 20% de los pacientes al cruzar doxorubicina con paclitaxel y 22% de pacientes al cruzar paclitaxel con doxorubicina (p no significativa). Las medidas de cambio en calidad de vida global desde el inicio del estudio hasta la semana 16 fueron similares en los tres grupos. Se puede decir que: 1) La doxorubicina y paclitaxel, en las dosis utilizadas en el estudio, tienen actividad equivalente; 2) La combinación de AT resultó en tasas de respuesta general superiores y en tiempo para TTF superior; y (3) A pesar de estos resultados, la terapia de combinación AT no mejoró la sobrevida ni la calidad de vida comparado con terapia secuencial con un solo agente¹⁴⁹. **Calidad de Evidencia ALTA**



- La mayor parte de los estudios han mostrado un beneficio de la combinación de las antraciclinas y los taxanos en comparación con la monoterapia con antraciclinas. Por otro lado, al menos un estudio aleatorizado ha mostrado un incremento del índice de respuesta con la combinación, sin una traducción en alcanzar un aumento de la probabilidad de supervivencia o del tiempo sin progresión hasta la falla de tratamiento; la combinación se asoció con un mayor riesgo de toxicidad.

R47

Se recomienda el tratamiento con trastuzumab como parte del régimen, para pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes manifestaron la importancia de que los médicos tratantes informen, de forma clara y concisa, sobre qué es el HER2 y su papel en el cáncer de mama. Del mismo modo que brinden a la paciente información sobre las implicaciones y consecuencias de suministrar o no el Trastuzumab en su caso particular.

¹⁴⁹ Tomado de: Sledge G., Neuberger D., Bernardo P., et al (2003). Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). Journal of clinical oncology. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586793>

- Algunos fármacos que se han usado para la progresión de la enfermedad incluyen capecitabine, etoposide, cisplatino, gemcitabine, vinorelbine, mitoxantrone, carboplatino, entre otros.

R48	Se recomienda la utilización de quimioterapia en las mujeres que presentan síntomas graves o metástasis de rápida evolución, o bien, después de la progresión a dos-tres líneas de hormonoterapia. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

- **Tratamiento general**

En el planteamiento del tratamiento citostático hay que diferenciar a las pacientes cuyos tumores presentan sobreexpresión del gen HER-2 de aquellas que no lo tienen. En esta última situación (sin HER-2) existen diferentes pautas de tratamiento que han mostrado tener actividad en el tratamiento de primera línea.

*Una revisión Cochrane que incluía 33 estudios con un total de 5 284 mujeres. Los antibióticos antitumorales son una clase de agentes citotóxicos que incluyen a las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina), antracenedionas ((mitoxantron/mitozantrona) y mitomicina-C. no hubo diferencias estadísticamente significativas en sobrevida entre los regímenes que contenían antibióticos antitumorales y aquellos que no los contenían (HR 0.97, 95% IC 0.91–1.03, p = 0.35). Los regímenes de antibióticos antitumorales se asociaron favorablemente con tiempo para progresión (HR 0.84, 95% IC 0.77–0.91), y tasas de respuesta tumoral (odds ratio (OR) 1.34, 95% IC 1.21–1.48) aunque se observó heterogeneidad estadísticamente significativa en estos resultados. Los pacientes que recibían regímenes con antraciclinas más fácilmente experimentaron eventos tóxicos comparados con los pacientes que recibían regímenes sin antibióticos antitumorales. Los regímenes quimioterapéuticos que contienen antibióticos antitumorales parecen brindar una ventaja significativa para la respuesta del tumor y el tiempo para progresión, en mujeres con cáncer de mama metastásico, pero no mejoran la sobrevida general¹⁵⁰. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○*

La combinación de diferentes citostáticos ha demostrado tener un mayor índice de respuesta y un mayor tiempo sin progresión en comparación con la administración de un solo fármaco.

R49	Se recomienda, como una opción terapéutica en mujeres con cáncer de mama metastásico, la utilización de antraciclinas, ya que parecen aumentar la respuesta al tratamiento y aumentar el tiempo para progresión de la enfermedad, aunque los regímenes con antraciclinas parecen presentar más eventos tóxicos. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

¹⁵⁰ Tomado de: Lord S., et al (2004). Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane database od systematic reviews. CD003367. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495049>. Citado por EMB Duodecim Guideline en Evidences Summaries: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti#R1>

*Un ECA en fase III que comparaba la eficacia de la gemcitabina más paclitaxel (GT) versus paclitaxel en pacientes con cáncer de mama avanzado. Fue diseñado como un estudio piloto para la aprobación de gemcitabina (G) para indicación en el cáncer de mama. Las pacientes que recaían luego de tratamiento adyuvante con antraciclinas fueron asignadas aleatoriamente a gemcitabina 1,250 mg/m² días 1 y 8 más paclitaxel 175 mg/m² en el día 1, o para recibir paclitaxel en la misma dosis en el día 1 (ambos grupos administrados cada 21 días, sin ciego). Un total de 266 pacientes fueron asignadas a GT y 263 a paclitaxel. La sobrevida media con GT fue 18.6 meses versus 15.8 meses con paclitaxel (log rank p=0.0489), con un hazard ratio Cox ajustado de 0.78 (95% IC, 0.64 a 0.96, p=0.0187). El tiempo para progresión (TTP) fue más largo (6,14 v 3.98 meses; log rank p= 0.0002) y la tasa de respuesta (RR) fue mayor (41.4% v 26.2%; P = .0002) con GT. Hubo más neutropenia grado 3 que grado 4 con GT, y más fatiga grado 2 que grado 4, y la neuropatía fue ligeramente más prevalente con GT. Este estudio de fase III documenta el rol de la gemcitabina en cáncer de mama avanzado luego de terapia adyuvante basado en antraciclina. Los resultados establecen a GT como una opción razonable para mujeres que requieren citoreducción con toxicidades manejables, y se valida que se realicen más estudios con GT en el escenario de terapia adyuvante ¹⁵¹. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

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

No existe una fuerza probatoria clara referente al número de ciclos de quimioterapia a administrar. La mayor parte de estudios con quimioterapia han planteado que el tratamiento se administrara hasta una indicación de progresión o toxicidad. Por otro lado, existe una cierta controversia referente al papel de la quimioterapia de mantenimiento.

*Un meta-análisis de cuatro ensayos de paclitaxel, como agente único de primera línea de tratamiento, ha mostrado una tasa de respuesta general de 25-34% con tiempo para progresión (TTP) de 5 meses. La mayoría de los pacientes recaen a los 12 meses y la sobrevida media es de 17-22 meses¹⁵². **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

Un estudio italiano en que se aleatorizó a las pacientes a recibir paclitaxel semanal o a observación no mostró diferencias significativas en el tratamiento de mantenimiento.

¹⁵¹ Tomado de: Albain k. (2008). Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711184>.

¹⁵² Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 18. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

Un ECA multicéntrico en fase III evaluó el rol en terapia de mantenimiento de la doxorubicina liposomal pegilada (PLD) luego de quimioterapia de inducción en pacientes con cáncer de mama metastásico. Las pacientes sin progresión de la enfermedad, que seguían quimioterapia de inducción de primera línea, que consistía en tres ciclos de doxorubicina (75 mg/m²) seguido de tres ciclos de docetaxel (100 mg/m²) ambos cada 21 días, fueron aleatorizadas a PLD (40 mg/m²) cada 28 días por seis ciclos, o aleatorizadas a observación. Se enlistaron 288 pacientes y recibieron quimioterapia de inducción de primera línea. Un total de 155 lograron respuesta o enfermedad estable, y fueron aleatorizadas a mantenimiento con PLD (n=78) u observación (n=77). Con un seguimiento medio de 20 meses luego de la aleatorización (rango 1-56), la progresión de la enfermedad ocurrió en 94% de las pacientes. El PLD mejoró significativamente el tiempo para progresión (TTP) en 3.3 meses (8.4 versus 5.1 meses, hazard ratio 0.54, 95% IC 0.39 – 0.76, p= 0.0002) comparado con el grupo de observación. La supervivencia general no se prolongó de manera significativa con PLD (24.8 vs. 22.0 meses respectivamente, HR = 0.86, 95% CI: 0.58-1.27, P = 0.44). La toxicidad inducida por PLD fue leve y manejable, con 5% de las pacientes experimentando eventos no hematológicos grado 3/4 (fatiga, mucositis, eritrodismesia palmar-plantar). La neutropenia grado 3/4 ocurrió en 12% de las pacientes, dos pacientes desarrollaron neutropenia febril. Este estudio fase III demostró que la quimioterapia de mantenimiento con PLD es bien tolerada y ofrece una mejoría en TTP en pacientes con cáncer de mama metastásico, luego de la quimioterapia de primera línea¹⁵³. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

Por su parte, un estudio del grupo GEICAM mostró cómo la adición de tres ciclos de doxorubicina liposomal pegilada y tres ciclos de docetaxel eran capaces de alargar el tiempo sin progresión en 3.3 meses respecto al grupo que no había recibido quimioterapia de mantenimiento. No obstante, no existe una recomendación clara por lo que respecta al uso del tratamiento citostático de mantenimiento. En las pacientes con tumores con expresión de receptores hormonales, no existe ningún estudio aleatorizado que demuestre un beneficio de la administración de hormonoterapia de mantenimiento al acabar un tratamiento citostático, aunque acostumbra a ser una práctica bastante seguida.

Un ECA en fase III, que comparaba la eficacia y tolerancia de la terapia con capecitabina/docetaxel con docetaxel como agente único en pacientes previamente tratadas con antraciclinas, con cáncer de mama metastásico. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir ciclos de 21 días de capecitabina oral 1,250 mg/m² dos veces al día en los días 1 a 14 más docetaxel 75 mg/m² en el día 1 (n=255), o a recibir docetaxel 100 mg/m² en el día 1 (n=256). La capecitabina-docetaxel resultó en una eficacia significativamente superior en tiempo de progresión de la enfermedad (TTP) (hazard ratio, 0.652; 95% IC, 0.545 a 0.780; P =.0001; 6.1 v 4.2 meses), la supervivencia general (hazard ratio, 0.775; 95% CI, 0.634 a 0.947; P =.0126; 14.5 v 11.5 meses) y tasa de respuesta tumoral objetiva (42% v 30%, p=0.006) comparado con docetaxel. Los efectos adversos gastrointestinales y el síndrome mano-pie fueron más

¹⁵³ Tomado de: Alba E., Ruiz-Borrego M., Margelí M., et al (2010). Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. Breast Cancer research and treatment. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20361253>.

comunes con la terapia combinada, mientras que mialgia, artralgia, fiebre neutropénica y sepsis fueron más comunes con docetaxel como agente único. Ocurrieron más eventos adversos grado 3 con la terapia combinada (71% v 49% respectivamente), mientras que los eventos grado 4 fueron ligeramente más comunes con docetaxel (31% v 25% con combinación). El TTP y la sobrevida significativamente superiores logrados con la adición de capecitabina al docetaxel 75 mg/m², con el perfil de toxicidad manejable, indican que esta combinación provee beneficios claros sobre el docetaxel 100 mg/m² como agente único. La terapia docetaxel/capecitabina es una importante opción de tratamiento para mujeres con cáncer de mama metastásico previamente tratadas con antraciclinas¹⁵⁴. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

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

R50	<p>Se podría considerar, en mujeres con cáncer de mama metastásico previamente tratadas con antraciclinas, la utilización de terapias de segunda línea, ya que pueden generar respuestas, aumentar el tiempo libre de progresión de la enfermedad y mejorar la sobrevida. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</p>
------------	---

- **Tratamiento en tumores con HER-2**

El gen HER2, que codifica el factor de crecimiento del receptor HER2, se encuentra amplificado y HER2 se sobre-expresa en el 25-30% de las pacientes con cáncer de mama, incrementando la agresividad del tumor¹⁵⁵.

Una revisión sistemática de trastuzumab como monoterapia encontró efecto anti-tumoral, en términos de respuesta general (parcial y completa), en rangos de 12% a 24%. La revisión incluía un estudio aleatorizado que comparaba dos regímenes de trastuzumab como agente único en mujeres con cáncer de mama metastásico, quienes no habían recibido quimioterapia previamente. La tasa de respuesta fue de 24% (95% IC, 18.0 a 34.3%) entre 111 pacientes evaluables. La duración media de sobrevida fue de 24.4 meses. Un análisis retrospectivo evaluó la respuesta de trastuzumab, en relación con la sobre-expresión del receptor HER 2 (factor de crecimiento humano epidermal), demostrado por hibridización por fluorescencia in situ (FISH), encontró que los pacientes con tumores FISH-positivos (n=79), tuvieron una tasa de respuesta de 34% (95% IC, 23.9% a 45.7%) comparado con 7% (95% IC, 0.8% a 22.8%) en

¹⁵⁴ Tomado de: O'Shaughnessy J., (2002). Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10,2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065558>.

¹⁵⁵ Tomado de: Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S., et al (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. The New England Journal of Medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153>

29 mujeres cuyos tumores eran FISH negativos. La tasa de respuesta en dichos pacientes es comparable con otras terapias sistémicas, cuando se usa como primera línea de tratamiento, para cáncer de mama metastásico, como tamoxifeno (tasa de respuesta 20 – 45%), letrozol (30%), doxorubicina (32%), y doxorubicina más vinorelbine (39%)¹⁵⁶. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

Para los tumores que presentan amplificación del HER-2 se dispone en la actualidad del anticuerpo monoclonal denominado *trastuzumab*, que ha mostrado tener un alto grado de actividad. Administrado en monoterapia es posible observar un índice de respuesta del 12-24% con una duración de la respuesta de 10 meses.

Un ECA multicéntrico comparó *trastuzumab* más *docetaxel* como primera línea, versus solamente *docetaxel* en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor HER2 (factor de crecimiento humano epidermal tipo 2) positivo. Las pacientes fueron aleatorizadas y asignadas a seis ciclos de *docetaxel* 100 mg/m² cada 3 semanas, con o sin *trastuzumab* 4 mg/kg dosis de carga seguido de 2 mg/kg semanalmente hasta la progresión de la enfermedad. Un total de 186 pacientes recibieron al menos una dosis de la droga de estudio. El *trastuzumab* más *docetaxel* fue significativamente superior que sólo *docetaxel* en términos de tasa de respuesta general (61% v 34%, p=0.0002), supervivencia general (media 31.2 v 22.7 meses, p=0.0325), tiempo para progresión de la enfermedad (medio 11.7 vs 6.1 meses, p=0.0001), tiempo para falla del tratamiento (medio 9.8 v 5.3 meses, p=0.0001), y duración de la respuesta (medio 11.7 vs 5.7 meses, p=0.009). La neutropenia grado 3-4 se observó más comúnmente en el grupo de combinación (32%) que en el grupo de solo *docetaxel* (22%), y hubo una incidencia ligeramente mayor de neutropenia febril en el grupo de combinación (23% v 17%). Una paciente en el grupo de combinación experimentó insuficiencia cardíaca sintomática (1%). Otra paciente presentó insuficiencia cardíaca sintomática 5 meses luego de haber discontinuado el *trastuzumab* por progresión de la enfermedad, mientras era tratada con una antraciclina en investigación por 4 meses. El *trastuzumab* combinado con *docetaxel* es superior que el *docetaxel* solo, como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo, en términos de supervivencia general, tasa de respuesta, duración de respuesta, tiempo para progresión, y tiempo para falla del tratamiento, con una pequeña toxicidad adicional¹⁵⁷. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○ En un ECA se evaluó la eficacia y seguridad del *trastuzumab*, un anticuerpo monoclonal recombinante contra HER2, en mujeres con cáncer de mama metastásico que sobre-expresan HER2. Se aleatorizaron 234 pacientes para recibir solamente quimioterapia estándar, y 235 pacientes para recibir quimioterapia estándar más *trastuzumab*. Las pacientes que no habían recibido previamente terapia adyuvante (postoperatoria) con una antraciclina, fueron tratadas con doxorubicina (o epirubicina en el caso de 36 mujeres), y solo ciclofosfamida (138 mujeres) o

¹⁵⁶ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 18. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

¹⁵⁷ Tomado de: Marty M., (2005). Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911866>.

con trastuzumab (143 mujeres). Las pacientes que previamente habían recibido antraciclina adyuvante fueron tratadas con solo paclitaxel (96 mujeres) o con paclitaxel más trastuzumab (92 mujeres). La adición de trastuzumab a la quimioterapia se asoció con un tiempo mayor para progresión de la enfermedad (media, 7.4 vs 4.6 meses, $P < 0.001$), una tasa más alta de respuesta objetiva (50% vs 32%, $P < 0.001$), una duración de respuesta más larga (media, 9.1 vs 6.1 meses, $P < 0.001$), una tasa más baja de muerte a 1 año (22% vs 33%, $P = 0.008$), una supervivencia más larga (supervivencia media, 25.1 vs 20.3 meses, $p = 0.01$) y una reducción de 20% del riesgo de muerte. El evento adverso más importante fue la disfunción cardíaca clase III – IV de New York Heart Association, que ocurrió en 27% del grupo que recibió una antraciclina, ciclofosfamida y trastuzumab, 8% en el grupo de antraciclina y ciclofosfamida solamente, 13% del grupo que recibió paclitaxel y trastuzumab y 1% en el grupo que sólo recibió paclitaxel. Aunque la cardiotoxicidad fue potencialmente severa, y en algunos casos amenazó la vida, los síntomas generalmente mejoraron con el manejo médico estándar. El trastuzumab aumenta el beneficio clínico de la quimioterapia de primera línea en cáncer de mama metastásico que sobre-expresa HER2¹⁵⁸. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

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

R51	Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama metastásico con HER 2 positivo, el tratamiento con trastuzumab en combinación con quimioterapia, ya que mejora la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)
------------	--

En un estudio multicéntrico de fase II para evaluar la eficacia y seguridad del trastuzumab combinado con vinorelbina, y para valorar los algoritmos de vigilancia cardíaca y marcadores tumorales como herramientas pronósticas. Los pacientes con cáncer de mama metastásico con HER 2 (factor de crecimiento humano epidermal tipo 2) positivo (inmunohistoquímica [IHC] 3+-positivo o hibridación fluorescencia in situ [FISH] positivo), recibieron quimioterapia de primera línea con trastuzumab y vinorelbina para determinar la tasa de respuesta. Se incluyó 54 mujeres, provenientes de 17 centros participantes se ingresaron en el estudio. La tasa de respuesta general fue 68% (95% IC 54% a 80%). Las tasas de respuesta no se afectaron por el

¹⁵⁸ Tomado de: Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S., et al (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. The New England Journal of Medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153>

método de determinación del status de HER2 (FISH v IHC) o por quimioterapia adyuvante previa. El tiempo medio para falla del tratamiento fue 5.6 meses, 38% de los pacientes estaban libres de progresión luego de 1 año. La terapia concurrente fue bastante factible con intensidad de dosis mantenida. Las pacientes recibieron tanto quimioterapia como trastuzumab en el 90% de las citas programadas de tratamiento. Dos pacientes presentaron cardiotoxicidad en exceso de grado 1, una pacientes presentó insuficiencia cardiaca sintomática. Un algoritmo de vigilancia de screening de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (LVEF) a las 16 semanas, exitosamente identifica mujeres en riesgo de experimentar cardiotoxicidad. Otros efectos adversos agudos y crónicos fueron tolerables. La falta de declinación del HER2 de extracelular dominio durante el ciclo 1, predice la progresión del tumor. El trastuzumab y la vinorelbina constituyen una primera línea de tratamiento efectiva y bien tolerada, para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Las pacientes con LVEF normal pueden ser observadas, con vigilancia de LVEF a las 16 semanas para identificar a aquellas en riesgo de cardiotoxicidad¹⁵⁹. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

En el caso de aparición de progresión de la enfermedad, una alternativa recomendada, aunque no se dispone de una demostración procedente de estudios clínicos aleatorizados, es introducir un citostático diferente, como la vinorelbina o la capecitabina, o los derivados del platino, entre otros.

En un ECA se comparó lapatinib más capecitabina con sólo capecitabina en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, quienes han progresado luego de terapia basada en trastuzumab. Las mujeres con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, con HER2 positivo, que habían progresado luego de tratamiento con regímenes que incluían una antraciclina, un taxano y trastuzumab, fueron asignadas aleatorizadamente para recibir ya sea terapia combinada (lapatinib en dosis de 1250 mg por día continuamente más capecitabina en dosis de 2000 mg/m² de área de superficie corporal en días 1 al 14 de un ciclo de 21 días) o monoterapia (capecitabina solamente, en dosis de 2500 mg/m² en días 1 al 14 de un ciclo de 21 días). El hazard ratio para el tiempo de progresión independientemente valorado fue 0.49 (95% IC 0.34 – 0.71, p<0.001), con 49 eventos en el grupo de terapia combinada y 72 eventos en el grupo de monoterapia. El tiempo medio para progresión fue 8.4 meses en el grupo de terapia combinada, comparado con 4.4 meses en el grupo de monoterapia. Esta mejoría se logró sin un incremento en los efectos tóxicos serios o en eventos cardíacos sintomáticos. Lapatinib más capecitabina es superior a solo capecitabina en mujeres con cáncer de mama avanzado HER2 positivo, que han progresado luego del tratamiento con regímenes que incluyen una antraciclina, un taxano y trastuzumab¹⁶⁰. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

¹⁵⁹ Tomado de: Burstein H., Harris LN., Marcom PK., et al (2003). Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885806>.

¹⁶⁰ Tomado de: Geyer Ch., Forster J., Lindquist D., et al (2006). Lapatinib plus Capecitabine for HER2 Positive Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa064320>.

El lapatinib, una tirosin kinasa, inhibidora de HER 2 (factor de crecimiento humano epidermal tipo 2), también conocido como HER2/neu, es activo en combinación con capecitabina en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, quienes han progresado luego de terapia basada en trastuzumab¹⁶¹. No obstante, un estudio aleatorizado que comparó la administración de lapatinib y capecitabina con la administración de capecitabina sola mostró un claro beneficio de la combinación. En la actualidad se considera el tratamiento estándar.

R52

Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, quienes han progresado luego de terapia basada en una antraciclina, el uso de quimioterapia más un agente blanco molecular contra el receptor HER 2, ya que aumentan el tiempo para progresión de la enfermedad. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

- **Tratamiento de determinadas localizaciones de la enfermedad diseminada**

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

*Un ECA para valorar la eficacia de la resección quirúrgica de las metástasis cerebrales del cáncer extracraneal primario. Se aleatorizaron y asignaron pacientes con una metástasis cerebral única a: remoción quirúrgica del tumor cerebral seguido de radioterapia (grupo quirúrgico) o biopsia por aguja y radioterapia (grupo de radiación). Un total de 48 pacientes: 25 en el grupo quirúrgico y 23 en el grupo de radiación, formaron el grupo de estudio, otros seis pacientes (11%) fueron excluidos del estudio porque en la biopsia, sus lesiones resultaron ser un segundo tumor primario o un proceso inflamatorio o infeccioso. La recurrencia en el sitio de la metástasis original fue menos frecuente en el grupo quirúrgico que en el grupo de radiación. (5 de 25 [20%] vs. 12 de 23 [52%], p <0.02). La supervivencia general fue significativamente mayor en el grupo quirúrgico (media, 40 semanas vs. 15 semanas en el grupo de radiación, p<0.01), y los pacientes tratados con cirugía continuaron siendo funcionalmente independientes por más tiempo (media, 38 semanas vs. 8 semanas en el grupo de radiación, p<0.005). Los autores concluyeron que las pacientes con cáncer y una única metástasis cerebral que reciben tratamiento con resección quirúrgica más radioterapia viven más tiempo, tienen menos recurrencias del cáncer en el cerebro y tienen una mejor calidad de vida que pacientes similares tratados solo con radioterapia¹⁶². **Calidad de Evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○***

Cuando sólo se detecta una lesión metastásica única se recomienda su extirpación por dos razones: en primer lugar para descartar un segundo tumor primario (tal como ocurre en una alta proporción de

¹⁶¹ Ídem; 2006

¹⁶² Tomado de: Patchell R., Tibbs PA., Ealsh JW., et al (1990). A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. The New England Journal of Medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>

nódulos pulmonares únicos en pacientes con un antecedente de cáncer de mama); en segundo lugar porque la resección se puede asociar a un incremento del tiempo sin progresión, si bien este aspecto sólo se ha podido demostrar en un estudio aleatorizado en el caso de metástasis cerebral única en pacientes con tumor primario de mama. En este estudio, las pacientes con una lesión única cerebral fueron aleatorizadas a intervención quirúrgica y radioterapia posterior frente a biopsia y radioterapia exclusiva¹⁶³.

R53

Se recomienda, cuando se detecta una lesión metastásica cerebral única resecable, su resección seguida de radioterapia en lugar de sólo radioterapia, ya que parece mejorar la calidad de vida y aumentar la sobrevida. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

*El rol de los bifosfonatos en el cáncer avanzado ha sido extensamente investigado. Tres revisiones sistemáticas y una GPC basada en evidencia han demostrado la efectividad de estas drogas en pacientes con enfermedad metastásica. Los bifosfonatos tienen un efecto beneficioso en dolores óseos, y reducen la tasa de eventos esqueléticos en pacientes con enfermedad metastásica en hueso. La duración óptima de la terapia no está clara, aunque los beneficios se basan principalmente en estudios que utilizaron dos años de terapia. No hubo un beneficio claro del uso de terapia con bifosfonatos en enfermedad avanzada sin metástasis óseas, definidos como desarrollo de metástasis óseas, en el grupo tratados con bifosfonatos, comparados con placebo o sin ningún tratamiento adicional. Utilizando comparaciones indirectas, el bifosfonato de tercera generación ibandronato, es similar al pamidronato, y puede usarse como una alternativa. El bifosfonato de tercera generación zoledronato, ha mostrado un 20% de superioridad sobre el pamidronato en estudios controlados aleatorizados¹⁶⁴. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕*

En cuanto al manejo de metástasis cerebrales múltiples, no hay muchos estudios específicos sobre cáncer primario de mama. Un estudio realizado en Europa (EORTC 22952-26001) donde se comparó la radioterapia adyuvante de todo el cerebro *versus* la observación después de la radiocirugía o la resección quirúrgica de una a tres metástasis cerebral se en pacientes con tumor primario de pulmón, mama, riñón, colon-rectal, melanoma y tumor primario desconocido; se encontró que la radioterapia adyuvante del cerebro completo reduce las recaídas y las muertes neurológicas intracraneales, pero no mejora la duración de la independencia funcional y la supervivencia global. Además, una Revisión Sistemática de Ensayos Clínicos Aleatorizados con 9 415 participantes, no demostró beneficio al uso de radiocirugía y radioterapia adyuvante de todo el cerebro *versus* solo radioterapia¹⁶⁵.

El estudio de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III, de 359 pacientes, 199 se sometieron a la radiocirugía, y 160 fueron sometidos a cirugía. En el grupo de radiocirugía, 100 pacientes fueron asignados a observación (OBS), y 99 fueron

¹⁶³ Ídem; 1990.

¹⁶⁴ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 21. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

¹⁶⁵ Ídem; 2007.

asignados a la radioterapia del cerebro completo (WBRT). Después de la cirugía, 79 pacientes fueron asignados a OBS, y 81 fueron asignados a la WBRT adyuvante. La mediana de tiempo de la OMS de estado funcional en más de 2 fue de 10,0 meses (95% IC, 8,1 a 11,7 meses) después de la OBS y 9,5 meses (95% IC, 7,8 a 11,9 meses) después de radioterapia (p 0.71). La supervivencia global fue similar en los grupos de radioterapia y OBS (mediana, 10,9 v 10,7 meses, respectivamente, p 0.89). La WBRT redujo la tasa de recidiva a 2 años, tanto en los sitios inicial (cirugía: 59% a 27%, P 0.001; radiocirugía: 31% a 19%, P 0.040) y en los sitios nuevos (la cirugía: 42% a 23 %, P 0.008; radiocirugía: 48% a 33%, p 0.023). Terapias de rescate se utilizaron con mayor frecuencia después de la OBS que después de la WBRT. Progresión intracraneal causando la muerte en 78 (44%) de 179 pacientes en el grupo OBS y en 50 (28%) de 180 pacientes en el grupo de radioterapia. Los autores concluyen que después de la radiocirugía o la cirugía de un número limitado de metástasis cerebrales, la WBRT adyuvante reduce las recaídas y las muertes neurológicas intracraneales, pero no mejora la duración de la independencia funcional y la supervivencia global¹⁶⁶. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○ En una revisión sistemática con meta-análisis que incluye un total de 30 ensayos con 9415 participantes. Cuatro ensayos no revelaron beneficios de programas modificados de fraccionamiento de dosis en comparación con el control de fraccionamiento (3000 cGy en 10 fracciones) de la radioterapia para la probabilidad de supervivencia a los seis meses (RR: 1.10, IC 95% 0.96, 1.27). Cinco estudios tampoco demostraron ninguna diferencia en el control de los síntomas ni la mejoría neurológica entre los diferentes programas de fraccionamiento de dosis (RR: 0.95 IC 95% 0.85, 1.06). El añadir radiosensibilizadores en cinco ECA no aportó beneficios adicionales a la WBRT, ya sea en el tiempo de supervivencia general (RR:1.01, IC95% 0.92, 1.11) o las tasas de respuesta del tumor cerebral (RR:0.89 IC95% 0.73, 1.09). Dos ECA no encontró ningún beneficio en la supervivencia global a los 12 meses (RR: 1.20, IC 95% 1.06, 1.37) con el uso de impulsar WBRT y radiocirugía en comparación con la WBRT sola para los participantes seleccionados con metástasis cerebrales múltiples (hasta cuatro metástasis cerebrales). Sólo un ensayo de radiocirugía con la WBRT informó impulsar un mejor desempeño de Karnofsky resultado de la puntuación y la mejor capacidad de reducir la dosis de metastásica dexametasona. Un ECA examinó el uso de WBRT y prednisona versus prednisona sola, y produjo resultados no concluyentes¹⁶⁷. **Calidad de Evidencia ALTA** ⊕⊕⊕⊕

R54

Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama, cuando se detecta lesiones cerebrales oligometastásicas resecables, su resección seguida de radioterapia, ya que parece disminuir recaídas y las muertes neurológicas intracraneales, pero no mejora la duración de la independencia funcional y la supervivencia global. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)**

¹⁶⁶ Tomado de Kocher et al 2011. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. Journal of Clinical Oncology. Consultado el 11, 04, 2011 en <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.30.1655>

¹⁶⁷ Tomado de Tsao M et al (2009). Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3. Art. No.: CD003869. DOI: 10.1002/14651858.CD003869.pub2. Consultado el 11, 04, 2011 en <http://nlinelibrary.wiley.com.online.uchc.edu/doi/10.1002/14651858.CD003869.pub2/pdf>

En cuanto a las pacientes con cáncer de mama metastásico cerebral irreseccable, se considera adecuado el abordaje multidisciplinario y la consideración de radioterapia cerebral total para tratamiento sintomático.

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

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

R55	Se recomienda la administración de bifosfonatos, en especial el ácido zoledrónico y/o radioterapia en mujeres con enfermedad metastásica en hueso sintomático, ya que disminuye el dolor óseo y reduce la tasa de eventos esqueléticos. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

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

- **Tratamiento no recomendado**

*Un meta análisis reciente sugiere que el Bevacizumab aumenta el riesgo de Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC). Realizado en 3,784 de mujeres con cáncer de mama, donde se investigó el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en mujeres con cáncer de mama metastásico recibiendo bevacizumab contra placebo. Y se encontró que la incidencia para ICC de alto grado en bevacizumab y pacientes placebo-tratados eran 1.6% (IC del 95%, 1.0% a 2.6%) y 0.4% (IC del 95%, 0.2% a 1.0%), respectivamente. El RR de ICC en pacientes bevacizumab-tratados era 4.74 (IC del 95%, 1.66 a 11.18; P = 0.001) comparado con placebo-tratados. En análisis del subgrupo, no hubo diferencias significativas en incidencia o riesgo de ICC entre los pacientes tratados con bevacizumab de baja dosis (2.5 mg/kg) contra alta dosis (5 mg/kg) o entre los pacientes tratados con diversos regímenes de la quimioterapia. No se observó sesgo de publicación. Éste fue el primer informe en demostrar que el bevacizumab está asociado a un riesgo significativo de Insuficiencia cardíaca en pacientes con el cáncer de mama¹⁶⁸. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○*

¹⁶⁸ Tomado de: Choueiri T., Mayer E., Je Y. et al (2010). Congestive Heart Failure Risk in Patients With Breast Cancer Treated With Bevacizumab. Journal of Clinical Oncology. Consultado el 11, 10, 2010 en <http://jco.ascopubs.org/content/early/2011/01/04/JCO.2010.31.9129.abstract>.

NR56

No se recomienda, en mujeres con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente, la utilización de bevacizumab como monoterapia o en combinación, ya que parece relacionarse con un aumento del riesgo de toxicidad relacionada al fármaco y no aumenta significativamente la sobrevida global. [E] **Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)**

RECIDIVAS

• Recidiva local

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

Se deben diferenciar dos situaciones:

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

1. Recurrencia local después de un tratamiento conservador

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

*La NCCN Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer indica que en las pacientes con una recurrencia local de la enfermedad después de la primera terapia conservadora de la mama deben someterse a una mastectomía total con disección axilar a nivel I / II si no se ha realizado con anterioridad. Limitados resultados de estudios sugieren que repetir una biopsia de ganglio centinela después de la recurrencia local de la enfermedad puede realizarse con éxito en el 80% de las mujeres que hayan sido sometidas previamente a la terapia conservadora de la mama y la biopsia de ganglio centinela. El consenso del grupo fue que el enfoque quirúrgico preferido para la mayoría de mujeres con una recidiva local de mama después de la terapia conservadora y la biopsia del ganglio centinela es la mastectomía y con disección axilar a nivel I / II¹⁶⁹. CGPC. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○*

¹⁶⁹ Tomado de: NCCN (2010). *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology*. NCCN Guidelines™. Consultado el 07, 10, 2010 en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

R57

Se recomienda, en mujeres con recurrencia local después de un tratamiento conservador, realizar una mastectomía. [E] *Recomendación débil a favor de utilizarla.* (2↑)

2. Recurrencia local después de una mastectomía radical modificada

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

*La NCCN Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer indica que en las pacientes tratadas con mastectomía deben someterse a una resección quirúrgica de la recurrencia local (si es que se puede lograr sin necesidad de cirugía heroica) e incluyendo el campo afectado por la radioterapia en la pared torácica y la zona supraclavicular (si la pared torácica no fue tratada con anterioridad o si la radioterapia adicional puede ser administrada de forma segura). El uso de la resección quirúrgica en este contexto implica el uso de la resección limitada de la enfermedad con el objetivo de obtener márgenes libres. La recurrencia de la enfermedad en la pared torácica no resecable deben ser tratada con radioterapia si no se ha realizado antes¹⁷⁰. CGPC. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○*

R58

Se recomienda, en mujeres con recurrencia local, después de una mastectomía radical modificada, la extirpación completa de la lesión si es posible y, si la paciente no ha recibido radiación, la irradiación del lecho quirúrgico y de las cadenas ganglionares [E] *Recomendación débil a favor de utilizarla.* (2↑)

R59

Se recomienda, en mujeres con recurrencia local después de una mastectomía radical modificada, con una recurrencia difusa en todo el lecho de la mastectomía previa, iniciar un tratamiento primario con quimioterapia o terapia hormonal dependiendo del estado de receptores de estrógenos con o sin radioterapia si no la recibió previamente. [E] *Recomendación débil a favor de utilizarla.* (2↑)

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

¹⁷⁰ Ídem; 2010

- **Recidiva regional**

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

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

R60	Se recomienda, como una opción terapéutica en mujeres con recidiva regional, el abordaje quirúrgico seguido de radioterapia. En el caso de radioterapia previa se podría valorar re-irradiar y/o tratamiento con quimioterapia. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)
------------	--

- **Recidiva general**

La recomendación es seguir los criterios marcados en el Algoritmo Número 4 de la enfermedad con metástasis, que aparece en la página 40.

SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE

El propósito del seguimiento es identificar y tratar los efectos adversos del tratamiento primario, detectar recurrencias o cáncer de mama contra lateral y apoyar las habilidades de la paciente para hacerle frente a su patología, organizando la rehabilitación y el apoyo psicosocial¹⁷¹.

- **Momento de dar el alta hospitalaria a la paciente:**

*En un estudio aleatorizado de alta en el día 4 luego de la cirugía, versus el día 9, en 125 mujeres con cáncer de mama operable. La satisfacción de la paciente con la estancia hospitalaria corta fue alta; sólo 4% (2/56 a un mes luego de la cirugía y 2/52 a los 4 meses luego de la cirugía) de los pacientes indicaron que hubieran preferido una estancia hospitalaria más prolongada. No hubo diferencias significativas en cuanto a la duración del drenaje axilar entre los grupos de estadía corta con los grupos de estadía más prolongada (8 v 9 días media respectivamente, $p=0.45$) o en la incidencia de complicaciones de la herida (10 pacientes v 9 pacientes). El número medio de aspiraciones de seroma por paciente fue mayor para el grupo de estancia prolongada (1 v 3.5, $p=0.04$). Las fugas del drenaje ocurrieron más frecuentemente en las pacientes de estancia corta (21 v 10 pacientes, $p=0.04$)¹⁷². **Calidad de Evidencia MODERADA***



¹⁷¹ Tomado de: Duodecim Medical Publications, (2009). EBM Breast Cancer Guideline. ID: ebm00543 (025.023), Filandia. Consultado el 07, 10, 2010 en http://ebmg.wiley.com/ebmg/ltk.naytaartikkeli?p_artikkeli=ebm00543. Citado por EMB Duodecim Guideline en Evidences Summaries: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti#R1>

¹⁷² Tomado de: Bonnema J., van Wersch A., van Geel A., et al (1998). Medical and psychosocial effects of early discharge after surgery for breast cancer: randomised trial. BMJ (Clinical reaserch ed.). Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554895?dopt=Abstract>.

R61

Se recomienda que el alta hospitalaria, de ser posible, se realice dentro de los primeros cuatro días después de la cirugía por cáncer de mama (si se realiza un seguimiento adecuado), ya que parece relacionarse con mayor satisfacción de las mujeres y no tener diferencia en cuanto a la duración del drenaje axilar o en la incidencia de complicaciones de la herida en comparación a estancias más prolongadas. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)**

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes respaldaron esta recomendación y, según su experiencia, manifestaron la importancia de que el personal de salud le brinde a la paciente y a su familia los adecuados cuidados post-operatorios y orientación que se deben realizar en casa, previo al alta hospitalaria.

• **Seguimiento de por vida:**

*Un estudio de cohorte retrospectivo, con 1 044 sobrevivientes de cáncer de mama, quienes tuvieron un segundo tumor invasivo después de 6 meses del diagnóstico inicial, se realizó un seguimiento medio de 13.7 años luego del diagnóstico. El 67% de las mujeres con un segundo cáncer eran asintomáticas. Los tumores asintomáticos eran, en comparación con los sintomáticos: más pequeños ($p < 0.001$), con más frecuencia tumores en estadios tempranos ($p < 0.0001$), con menos frecuencia eran cáncer en estadio pT2 o mayores ($p < 0.001$), y con menos ganglios metastásicos ($p = 0.0001$). A pesar de que la mamografía es más sensible que la exploración física (86% vs. 57%, $p < 0.0001$), el 13.8% de los cánceres sólo se identificaban clínicamente¹⁷³. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○*

Prestar atención a los síntomas de la paciente y un buen examen clínico del sitio afectado, son los aspectos más importantes del seguimiento.

R62

Se recomienda realizar un buen examen clínico del sitio afectado y una especial atención a los síntomas de la paciente, ya que son aspectos importantes en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama para diagnosticar un segundo cáncer en estadios tempranos. [E] **Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)**

Las recomendaciones de la “Canadian Task Force on Preventive Health Care” para seguimiento luego de un cáncer de mama son¹⁷⁴:

- No está indicado realizar exámenes de laboratorio y/o exámenes de tamizaje para enfermedad distante. Existe evidencia de estudios controlados aleatorizados bien diseñados de que estos exámenes no afectan la sobrevida ni la calidad de vida, comparado con solamente un examen físico para enfermedad distante.

¹⁷³ Tomado de: Houssami N., Ciatto S., Martinelli F., et al (2009). Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors. Annals of oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297316?dopt=Abstract>.

¹⁷⁴ Tomado de: DynaMed (2010). Evidences Summaries Breast Cancer treatment. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

NR63

No se recomienda, para el seguimiento de mujeres sobrevivientes de cáncer de mama estadíos 0, I ó II, realizar exámenes de laboratorio y/o gabinete para enfermedad metastásica, ya que parecen no afectar la sobrevida ni la calidad de vida, comparado con solamente un examen físico. [E] **Recomendación débil en contra de utilizarla. (2↓)**

Un ECA realizado por la Canadian National Breast Screening Study, en que mujeres con edades entre 50 y 59 años sin cáncer de mama fueron aleatorizadas y asignadas a examen físico anual ó a examen físico anual más mamografía. La sensibilidad y especificidad del examen físico fue de 75% a 100% y de 75% a 85% respectivamente. Los valores correspondientes para mamografía y examen físico fueron 81% a 88% y 96.5% a 99.9%. El National Surgical Adjuvant Breast Project Protocol No. 04, en el cual se comparó la sobrevida de mujeres luego de mastectomía radical o mastectomía radical modificada con o sin radioterapia para cáncer de mama en estadios I o II. De las 1 578 mujeres, 4.2% manifestaron tener cáncer de mama contra lateral a los 10 años. Los cánceres metacrónicos contra laterales fueron más pequeños que los cánceres primarios (2.4 cm., desviación estándar 1.5 cm., v 3.5 cm., desviación estándar 1.8 cm.)¹⁷⁵. **Calidad de Evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○**

- La mamografía de la mama contralateral, identifica un segundo cáncer primario en estadios más tempranos que el examen físico, pero la evidencia limitada no muestra un efecto en la sobrevida a 10 años. La valoración con mamografía anual contra lateral y examen físico es recomendada por expertos, aunque no hay evidencia directa para apoyar ni refutar esta recomendación¹⁷⁶.

R64

Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, realizar una mamografía anual, ya que parece identificar un segundo cáncer primario en estadios más tempranos. [E] **Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)**

En una revisión Cochrane que incluía 4 ECA's con un total de 3 204 sujetos. De acuerdo con dos ECA's (2 563 mujeres), no hay diferencias en la sobrevida general (hazard ratio 0.96, 95% IC 0.80 a 1.15) o sobrevida libre de enfermedad (hazard ratio 0.84, 95% IC 0.71 a 1.00) entre las mujeres con un seguimiento intensivo que incluía exámenes radiológicos y de laboratorio, comparado con las mujeres que tenían seguimiento con visitas clínicas y mamografía. De acuerdo con un estudio (296 mujeres), no hubo diferencias en el momento de detección de la recurrencia, ni en la calidad de vida entre las pacientes que tuvieron un seguimiento a nivel hospitalario, comparado con aquellas que tuvieron un seguimiento por médicos generales¹⁷⁷. **Calidad de Evidencia ALTA ⊕⊕⊕⊕**

¹⁷⁵ Tomado de: Temple L., Wang E., McLeon R., (1999). Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Canadian Medical Association journal. Consultado el 07, 10, 2010 en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1230673/pdf/cmaj_161_8_1001.pdf. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

¹⁷⁶ Ídem; 1999.

¹⁷⁷ Tomado de Rojas M., et al. (2008) Estrategias de seguimiento para mujeres bajo tratamiento por cáncer de mama precoz (Revisión Cochrane traducida). DocumentID=CD001768. (The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). La Biblioteca Cochrane Plus, Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Consultado el 07, 10, 2010 en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?> Citado por EMB Duodecim Guideline en Evidences Summaries: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti#R1>

Las GPC basadas en evidencia de la Asociación Americana de Oncología Clínica recomiendan una vigilancia a largo plazo luego del tratamiento primario por cáncer de mama. Las evaluaciones recomendadas incluyen mamografía anual, historia clínica y examen físico cada 3 a 6 meses por tres años, luego cada 6 a 12 meses por dos años y luego anualmente. Los exámenes que no se recomiendan de rutina son hemograma, química sanguínea, radiografía de tórax, estudios óseos, ultrasonido de hígado, TAC y marcadores tumorales (CA 15-3, CEA)¹⁷⁸. **CGPC**

R65	Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (estadios I, II o III), el seguimiento basado mamografía anual, historia clínica y examen físico cada 3 a 6 meses por tres años, luego cada 6 a 12 meses por dos años y luego anualmente; ya que son tan efectivos como los seguimientos más intensivos, para la sobrevida general y sobrevida libre de enfermedad. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	---

NR66	No se recomiendan, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (estadios I, II o III) después del tratamiento inicial, el seguimiento con radiografía de tórax, estudios óseos, ultrasonido de hígado, TAC y marcadores tumorales (CA 15-3, CEA), ya que no hay diferencias en el momento de detección de la recurrencia, en la calidad de vida o en la sobrevida general. [E] <i>Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)</i>
-------------	---

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes expresaron una gran preocupación de no recibir un completo proceso de seguimiento de rutina, ante la exclusión de algunas pruebas de laboratorio y/o gabinete, como indica la recomendación en cuestión, por lo que sugieren que sea de acuerdo a las particularidades del caso de cada paciente.

Reconocimiento de enfermedad recurrente

- El rol de la enfermera especialista en el cuidado de mama:

El rol de la enfermera especialista en el cuidado de la mama está bien establecido dentro del equipo multidisciplinario. Las mujeres tienen necesidades complejas al momento del diagnóstico y a lo largo de la experiencia de la enfermedad. Aunque existe limitada investigación en este campo, el apoyo a la paciente desde el momento del diagnóstico es conocido como una intervención importante y valorada por las mujeres¹⁷⁹. El utilizar un abordaje estructurado para el manejo del cuidado psicológico le permite, a las enfermeras especialistas en cuidado de la mama, mejorar la continuidad del cuidado, la información y el apoyo de las mujeres desde el diagnóstico hasta el seguimiento¹⁸⁰.

¹⁷⁸ Tomado de: Smith, T. Davidson N., Schapira D., et al, (1999). American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/17/3/1080>

¹⁷⁹ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 24. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

¹⁸⁰ Ídem; 2007.

R67

Se recomienda que las mujeres con diagnóstico potencial o diagnóstico conocido de cáncer de mama tengan acceso a una enfermera especialista en el cuidado de la mama, para información y apoyo en cada etapa del diagnóstico y del tratamiento. [E] **Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)**

*En una revisión Cochrane que incluía cinco estudios con un total de 1052 pacientes con cáncer de mama. Tres estudios que valoraban las intervenciones psicosociales por enfermería alrededor del diagnóstico y el tratamiento temprano, encontraron que las enfermeras pueden tener efecto sobre algunos componentes de la calidad de vida, como la ansiedad y el reconocimiento temprano de síntomas depresivos. Sin embargo, su impacto en aspectos sociales y funcionales de la trayectoria de la enfermedad fue inconcluso. Las intervenciones de cuidado y apoyo durante la radioterapia fueron valoradas en un estudio que mostró que las intervenciones específicas de las enfermeras especialistas en cuidado de mama pueden mejorar la percepción del estrés durante tratamiento con radioterapia, pero no mejoran las habilidades para hacerle frente a la enfermedad, el estado de ánimo ni la calidad de vida en general. Un estudio valoró las intervenciones de seguimiento llevadas a cabo por enfermería, y no se encontraron diferencias significativas entre las principales variables demográficas, satisfacción de la atención, acceso a atención médica, ansiedad o depresión¹⁸¹. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○*

R68

Se recomiendan las intervenciones psicosociales realizadas por enfermeras especialistas en el cuidado de la mama, ya que podrían ser efectivas en brindar algún beneficio en mujeres con cáncer de mama, particularmente en la identificación de ansiedad y depresión. **Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)**

*En un ECA de 87 mujeres quienes habían completado tratamiento para cáncer de mama no metastásico fueron aleatorizadas a: 4 semanas de intervenciones psicoeducativas para manejo del estrés y actividad física, desarrollado por enfermeras, versus el cuidado usual. Las intervenciones se asociaron con una mejoría más importante en cuanto a la fatiga, niveles de energía y estrés emocional, en un seguimiento a tres meses¹⁸². **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○*

R69

Se recomiendan las intervenciones grupales de educación para el estrés y actividad física desarrolladas por enfermeras especialistas en el cuidado de la mama, ya que parecen reducir la fatiga y el estrés emocional en sobrevivientes de cáncer de mama. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)**

¹⁸¹ Tomado de: Cruickshank S., Kennedy C., Lockhart K., et al (2008). Specialist breast care nurses for supportive care of women with breast cancer. CD005634. Cochrane Database of systematic reviews. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254086>.

¹⁸² Tomado de: Fillion L., Gagnon P., Leblond F., et al (2008). A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors. Cancer nursing. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490891>

Cáncer de mama y embarazo

Algunas consideraciones que se deben tener durante el embarazo en mujeres diagnosticadas con de cáncer de mama son:

- El tratamiento es posible en todas las etapas del embarazo.
- La radioterapia está contraindicada durante el embarazo. La quimioterapia no se recomienda durante el primer trimestre. Algunos citotóxicos pueden ser dañinos para el desarrollo fetal después del primer trimestre.
- Las terapias endocrinas no deben ser usadas durante el embarazo.

En un estudio de 62 mujeres menores de 45 años con diagnóstico de cáncer de mama, quienes concibieron en menos de dos años después de su diagnóstico: 29 de ellas tuvieron aborto, 27 tuvieron un nacimiento de niño vivo, y 6 tuvieron óbitos. En un modelo regresión de riesgos de embarazo subsecuente, se asoció con mejoría en la sobrevida general (hazard ratio 0.59, 95% IC 0.37 a 0.95). Cuando se estratificó el modelo al tiempo transcurrido luego del diagnóstico, el embarazo se asoció con mejoría en la sobrevida general en las mujeres que esperaron al menos 24 meses antes de concebir (0.48, 0.27 a 0.83) y se observó un efecto protector no significativo en las mujeres que esperaron 6 meses para quedar embarazadas. Un embarazo después de dos años después del diagnóstico de cáncer de mama se asocia con un mejoramiento significativo en la sobrevida, mientras que el embarazo entre los 6 y 24 meses después del diagnóstico se asocia con un no significativo aumento en la sobrevida¹⁸³.

Calidad de Evidencia BAJA ⊕⊕○○ En un meta-análisis que incluyó 14 estudios (1244 casos y 18 145 controles), se encontró que las mujeres que tuvieron un embarazo después de haber sido diagnosticadas de cáncer de mama (no se especifica intervalo de tiempo entre el tratamiento y el embarazo) tuvieron una reducción del riesgo de muerte del 41% comparadas con las que después del diagnóstico nunca se embarazaron, PRR: .59, con un intervalo de confianza del 90% de 0.50 a 0.70¹⁸⁴. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

- Se debe considerar posponer el embarazo por dos años después del tratamiento de cáncer de mama, porque el riesgo de recurrencia es alto en este periodo. El embarazo después del tratamiento no es un factor de riesgo para la recurrencia.

R70

Se recomienda, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con deseo de maternidad, considerar tener un embarazo después de dos años concluido el tratamiento con intención curativa, ya que esto podría representar un aumento en la sobrevida. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)

¹⁸³ Tomado de: Ives (2007). Pregnancy after breast cancer: population based study. BMJ (Clinical research ed.). Consultado el 07, 10, 2010 <http://www.bmj.com/content/334/7586/194.full.pdf>. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

¹⁸⁴ Tomado de: Azim HA., Santoro L., Pavlidis N. et al (2011). Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. European Journal of Cancer. Consultado el 07, 18, 2011 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20943370?dopt=Abstract>.

- No se ha observado que la quimioterapia o radioterapia para el cáncer de mama incremente el riesgo de malformaciones en un embarazo que empiece después de que el tratamiento ha sido discontinuado.
- Después de una lumpectomía, la lactancia usualmente no es posible en la mama operada. El tratamiento no afecta la lactancia de la mama contralateral.

Cáncer de mama y terapia de reemplazo hormonal

Un total de 434 mujeres con cáncer de mama previo se aleatorizaron en dos estudios con terapia de reemplazo hormonal versus no terapia de reemplazo hormonal. Los estudios terminaron precipitadamente, pues el análisis intermedio demostró un riesgo inaceptable con la terapia de reemplazo hormonal, 345 mujeres tuvieron al menos un reporte de seguimiento, el seguimiento medio fue de 2.1 años, presentaron eventos de nuevo cáncer de mama 26 mujeres asignadas al grupo de terapia de reemplazo hormonal versus 8 asignadas a no terapia de reemplazo hormonal (14.9% vs. 4.7%, NNH 9). Un evento nuevo de cáncer de mama del grupo control fue subsecuentemente excluido debido a la falta de verificación¹⁸⁵.

Calidad de Evidencia ALTA ⊕⊕⊕⊕

NR71

No se recomienda utilizar la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con historia de cáncer de mama, ya que aumenta el riesgo de cáncer de mama. [E] Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)

Basados en un estudio aleatorizado de 62 mujeres postmenopáusicas con historia de cáncer de mama fueron aleatorizadas a: 114 mg/día de fitoestrógenos versus placebo 3 tabletas bid vía oral, por 3 meses en estudio cruzado, con 2 meses de lavado. 56 pacientes (90%) completaron el estudio. No se encontraron diferencias en los bochornos, otros síntomas menopáusicos o calidad de vida; 45% prefirieron fitoestrógenos mientras que 27% prefirieron el placebo (no estadísticamente significativo)¹⁸⁶. Los suplementos de soya no son efectivos en estudios controlados aleatorizados con placebo^{187, 188} e interfirieron con el efecto del tamoxifeno en estudios con animales¹⁸⁹. Los suplementos de soya no afectaron los síntomas menopáusicos, comparado con placebo, en un estudio aleatorizado con placebo a 3 meses, de 70 mujeres con cáncer de mama resecaos y síntomas menopáusicos, la mayoría de

¹⁸⁵ Tomado de: Holmberg L., Anderson H., (2004). HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. The Lancet. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962527?dopt=Abstract>.

¹⁸⁶ Tomado de: Nikander E., Kilkkinen A., Metsa-Heikkilä M., et al (2003). A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. Obstetrics and gynecology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798527?dopt=Abstract>

¹⁸⁷ Tomado de: Van P., Olivotto I., Chambers K., et al (2002). Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896091?dopt=Abstract>

¹⁸⁸ Tomado de: Quella S., Loprinzi CL., Barton DL., et al (2000). Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694559?dopt=Abstract>

¹⁸⁹ Tomado de: Ju Y., et al (2002). Ju Y., Doerge D., Allred KF., et al (2002). Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. Cancer research. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980635?dopt=Abstract>

las mujeres estaban tomando tamoxifeno, tanto los grupos de soya como los de placebo mejoraron. Los fitoestrógenos no son efectivos para los bochornos en las mujeres con historia de cáncer de mama¹⁹⁰. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

NR72

No se recomienda, en mujeres postmenopáusicas con historia de cáncer de mama, utilizar fitoestrógenos para los bochornos, ya que parecen no ser efectivos y podrían interferir con el efecto del tamoxifeno. [E] Recomendación fuerte en contra de utilizarla. (1↓)

Cáncer de mama y apoyo psicológico¹⁹¹

En esta sección se discute el rol psicológico para pacientes con cáncer de mama. Se exploran las técnicas más efectivas de soporte psicosocial para pacientes con cáncer de mama y a sus cuidadores y familiares. También se examinan los métodos de comunicación que han mostrado ser más efectivos para incrementar la satisfacción del paciente y disminuir la morbilidad psicosocial.

• Identificando factores de estrés

Cierto número de estudios han examinado la incidencia de morbilidad psicológica y psiquiátrica en mujeres con cáncer de mama. Han mostrado un alto riesgo de niveles de ansiedad clínicamente significativos y/o depresión, severas dificultades sexuales y otros problemas relacionados con la imagen corporal. Esto además, de las reacciones normales de las mujeres al diagnóstico de una enfermedad que potencialmente amenaza su vida, así como los efectos adversos al tratamiento.

El personal clínico frecuentemente falla al identificar los problemas por varias razones. Cuando el personal clínico identifica estrés clínicamente significativo, usualmente no ofrece tratamiento por que piensan que el estrés es algo “normal” debido al diagnóstico, efectos adversos del tratamiento o al pronóstico. Niveles significativos de estrés psicológico usualmente se asocian con experiencias relacionadas al diagnóstico o al tratamiento por cáncer de mama. En un estudio controlado aleatorizado de 303 mujeres, hasta el 45% de las participantes tenían niveles clínicamente significativos de estrés psicológico utilizando criterios estandarizados¹⁹².

Identificar el estrés es una tarea importante para el equipo multidisciplinario que atiende a las pacientes con cáncer de mama. El estrés puede ser el resultado de una gama de factores y no siempre es una manifestación de un problema emocional o psicológico. En muchos pacientes no se reconocen sus altos niveles de estrés.

Evaluaciones de rutina para el estrés entre los pacientes con cáncer han sido recomendadas por el US National Comprehensive Cancer Network. El National Health and Medical Research Council of Australia, recomienda en el manejo de las pacientes, la evaluación de los problemas psicológicos significativos e incluir los posibles factores de riesgo para presentar estrés, que se muestran en la siguiente tabla.

¹⁹⁰ Tomado de: MacGregor C., Canney PA., Patterson G., et al (2005). A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. European journal of cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763646?dopt=Abstract>

¹⁹¹ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 24-28. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

¹⁹² Ídem; 2007.

Tabla N°3: Factores asociados al riesgo aumento de problemas psicosociales

Características del individuo	Características de la enfermedad o tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes jóvenes • Separadas, divorciadas, viudas o solteras • Pacientes que viven solas • Con hijos menores de 21 años • Problemas económicos • Falta de apoyo social • Problemas maritales o familiares • Historia de problemas psiquiátricos • Otros eventos estresantes • Historia de abuso de alcohol u otras sustancias 	<ul style="list-style-type: none"> • Al momento del diagnóstico o de recurrencia • Durante etapas avanzadas de la enfermedad • Pacientes con pobre pronóstico • Pacientes con efectos adversos al tratamiento • Pacientes con gran disfuncionalidad • Pacientes con dolor crónico • Pacientes con linfedema • Pacientes con fatiga

Aunque han habido varios estudios que han utilizado una gama de medidas para manejar el estrés y los aspectos psicosociales del cáncer de mama, hay pocos estudios que comparan específicamente la utilidad de los métodos de evaluación.

*Un número de medidas se han utilizado para tratar de valorar los síntomas psicológicos en mujeres con cáncer de mama. La escala de The Hospital Anxiety and Depression (HAD) es un cuestionario válido y confiable para valorar la presencia de síntomas psicológicos y estrés en el escenario clínico. El cuestionario EORTC QLQ-C30 (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire) también es una herramienta válida y confiable para valorar dimensiones importantes de la calidad de vida, tanto en investigación como en escenarios clínicos. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○ Una revisión sistemática de evidencia relacionada con la evaluación de estrés en un hospital general indicó que la administración de rutina de cuestionarios para valorar el estrés es una práctica costosa y con pocos resultados psicológicos. Esto se apoya en investigaciones de la utilidad de la escala HAD en detectar desórdenes mentales entre mujeres con cáncer de mama. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○*

La decisión de utilizar cuestionarios para valorar la presencia de síntomas psicológicos y estrés en el escenario clínico, debe tomarse evaluando la presencia de factores de riesgo para problemas psicológicos severos. El estrés usualmente es una manifestación de preocupaciones físicas, sociales, financieras o espirituales, y no se debe asumir que la presencia de estrés siempre sea resultados de un problema psicológico o emocional.

R73	<p>Se recomienda que la evaluación de la presencia de síntomas psicológicos en mujeres con cáncer de mama, deba ser ajustada a las circunstancias individuales de cada paciente. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</p>
------------	---

NR74	No se recomienda la administración de rutina de cuestionarios para la detección de síntomas psicológicos clínicamente significativos en mujeres con cáncer de mama que no presenten factores de riesgos específicos para ansiedad severa o estrés. <i>Recomendación débil en contra de utilizarla. (2↓)</i>
R75	Se recomienda que los servicios que atienden mujeres con cáncer de mama, valoren la presencia de factores de riesgo para estrés desde el momento del diagnóstico en adelante (incluyendo el seguimiento). [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>
R76	Se recomienda que los equipos interdisciplinarios tengan protocolos para el manejo del estrés. Estos deben incluir recomendaciones para referencias y diferentes opciones de manejo. [E] <i>Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)</i>

- **Apoyo psicológico para mujeres con cáncer de mama y sus familias**

- 1. Intervenciones psicológicas basadas en grupos**

Basado en estudios aleatorizados no multicéntricos con 312 mujeres con estadio I a III de cáncer de mama, aleatorizados en cuatro grupos; un grupo de control, un grupo de educación, un grupo de discusión de pares y un grupo de discusión de pares y educación. Los grupos fueron de 10 a 12 mujeres, en sesiones semanales durante 8 semanas a 6 meses. Las pacientes del grupo de educación tuvieron una mejora significativa en la calidad de la vida, tomando en cuenta aspectos como la autoestima, imagen corporal y disminución de los pensamientos propios acerca de la enfermedad. Mientras tanto, no se presentó mejora significativa en los de grupo de control y discusión de pares, mostrando tendencia a resultados negativos en el grupo de solo discusión. Según la evidencia, los grupos de apoyo con educación a pacientes pueden mejorar la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama no metastásico¹⁹³.

Calidad de Evidencia MODERADA ⊕⊕⊕○

Muchos de los estudios que evalúan las intervenciones psicológicas que se desarrollan a nivel grupal han evaluado la terapia grupal de apoyo expresiva, terapia grupal cognitivo conductual o psicoeducativa.

R77	Se recomiendan los grupos de apoyo psicológico con educación a las mujeres con cáncer de mama no metastásico, ya que parece mejorar la calidad de vida. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes indicaron la gran importancia que tuvo este tipo de grupos en el conocimiento y fortalecimiento de los mecanismos de afrontamiento de su enfermedad, tratamientos y efectos secundarios. Las participantes

¹⁹³ Tomado de: Helgeson V., Cohen S., Schulz R., et al (1999). Education and peer discussion group interventions and adjustment to breast cancer. Archives of general Psychiatry. Consultado el 07, 10, 2010, en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197829?dopt=Abstract>.

recomiendan estos grupos de apoyo a todas las mujeres con cáncer de mama, ya sean metastásicos o no. Además, sugieren que dichos grupos estén disponibles en todos los hospitales que atienden mujeres con cáncer de mama.

En dos estudios aleatorizados sin control en la atención del paciente. Con 235 mujeres con cáncer de mama metastásico y con expectativas de vida de tres meses, fueron aleatorizados entre grupos semanales de terapia grupal de apoyo expresivo versus grupo control. El grupo de terapia se asocia con una gran mejoría en los síntomas psicológicos y la disminución del dolor ($p= 0.04$), basado en mujeres que estaban de base más perturbadas emocionalmente. No hay diferencia significativa en la sobrevivencia media de 17.9 versus 17.6 meses de las mujeres¹⁹⁴. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

La psicoterapia de apoyo expresiva ha demostrado tener efectos positivos en reducir los síntomas por estrés traumático, problemas de humor y percepción de dolor entre mujeres de cáncer de mama avanzado. Esto no se ha demostrado en todos los estudios. La terapia de apoyo expresiva parece no tener efecto en la supervivencia de mujeres con cáncer de mama avanzado. La terapia grupal cognitivo conductual en pacientes con cáncer de mama localizado ha demostrado estar asociado con una reducción en la depresión, trastornos del estado de ánimo y con una mejor calidad de vida. Estos beneficios también se han encontrado en mujeres con cáncer de mama avanzado, donde también se ha reportado una mejor percepción de sí mismas. La sustentabilidad de estos beneficios no se ha probado todavía, pues los estudios muestran resultados variados. Aunque las pacientes expresan altos niveles de satisfacción con la experiencia que han tenido con la psicoterapia grupal cognitivo conductual, un ECA no ha mostrado resultados beneficiosos. Foros de discusión donde las mujeres comparten sus experiencias ofrecen beneficios a corto plazo en mantener la esperanza de la paciente.

R78	Se recomienda, en las mujeres con cáncer de mama metastásico, la terapia grupal de apoyo psicológico, ya que mejora los síntomas por estrés traumático, cambios de humor y la percepción del dolor; aunque no esté asociado a una mayor supervivencia. Y se recomienda que la elección de la modalidad de tratamiento psicológico se base en la preferencia de la paciente. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes indicaron que desde su experiencia la terapia grupal de apoyo psicológico fue de gran importancia en el proceso de su enfermedad, mejorando su calidad de vida.

R79	Se recomienda que las intervenciones psicológicas grupales estén disponibles para aquellas mujeres con cáncer de mama que sientan que estos grupos pueden satisfacer sus necesidades. [E] <i>Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)</i>
------------	--

¹⁹⁴ Tomado de: Goodwin P., Leszcz M., Ennis M., et al (2001). The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. The New England journal of medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742045?dopt=Abstract>.

2. Intervenciones individuales

*Una revisión Cochrane que incluía cinco estudios con un total de 511 participantes. Dos estudios de terapia cognitiva conductual y 3 estudios de intervenciones de apoyo expresivo, mostraron evidencia limitada del beneficio. Los efectos en la sobrevida no son estadísticamente significativos (OR de sobrevida 5 años 0.83, 95%, IC 0.53-1.28). Hubo evidencia de beneficios psicológicos a corto plazo, pero se mantuvo solamente varios meses del seguimiento. Los resultados, la duración del seguimiento y los efectos de estas intervenciones son heterogéneos¹⁹⁵. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○ Los estudios mostraron que las mujeres con cáncer de mama tienen beneficios de las intervenciones terapéuticas en términos de menos depresión y menos ansiedad, así como calidad de vida en general. Estos beneficios duraron durante todo el periodo de seguimiento, aunque un estudio encontró que no hay efectos significativos luego de 3 meses. Aunque los estudio muestran que la consejería es eficiente no brindan un modelo de cómo se debe dar la consejería, por ejemplo no aclaran quién la debe dar ni dónde¹⁹⁶. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○*

Las intervenciones psicológicas individuales que tienen énfasis psicoeducativo o cognitivo conductual producen mejoramiento significativo en el estado de ánimo y en el estrés. También tienen potencial para disminuir los efectos adversos específicos de la quimioterapia citotóxica. La solución de conflictos y la terapia individual de apoyo psicosocial puede reducir el estrés en mujeres jóvenes con cáncer de mama y tiene un rol en disminuir algunas necesidades de las pacientes. Estos efectos no continúan una vez que las intervenciones han terminado. El suministro de información educativa de la enfermedad utilizando herramientas tecnológicas como computadoras puede mejorar el nivel de información de las pacientes y su confianza pero no tiene un efecto en la calidad de vida en general de las mujeres, los efectos en el conocimiento y la confianza son a corto plazo. En los lugares donde se ha implementado terapia telefónica, ésta ha sido bien aceptada pero ofrece beneficios limitados. Hay evidencia de un ECA que intervenciones psicológicas, implementadas por psicólogos clínicos producen mejores resultados para los pacientes cuando se comparan con las mismas intervenciones llevadas a cabo por otros profesionales¹⁹⁷.

R80

Se recomienda que la terapia cognitiva conductual (individual o grupal, según preferencia y disponibilidad) se ofrezca a las mujeres seleccionadas con desórdenes depresivos y de ansiedad, ya que muestran beneficios psicológicos durante el tiempo de seguimiento. [E] *Recomendación fuerte a favor de utilizarla.* (1↑)

¹⁹⁵ Tomado de: Edwards A, Hulbert-Williams N., Neal R., et al (2004). Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. Cochrane Database CD004253. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab004253.html>

¹⁹⁶ Tomado de: Whatley P., et al (1998). Psycho-social interventions in oncology: counselling services for women with breast cancer. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD). Consultado el 07, 10, 2010 en <http://ebmg.wiley.com/ebmg/ltk.koti>. Citado por EMB Duodecim Guideline en Evidences Summaries: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti#R1>

¹⁹⁷ Tomado de: SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. pp. 11. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.

R81

Se recomienda que las intervenciones psicológicas se implementen de acuerdo a los protocolos y procedimientos validados, usados en estudios que hayan reportado beneficios y en coordinación con los servicios de psicología. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)**

- **Métodos de comunicación**

La comunicación efectiva con las mujeres con cáncer de mama es una piedra angular de buena práctica clínica. La preferencia de las mujeres para recibir información varía entre cada persona y la necesidad de información puede resultar en problemas psicológicos.

El facilitar información a la paciente para que decida sobre su tratamiento beneficia la morbilidad psicológica. La comunicación se mejora brindándoles a las mujeres información sobre el diagnóstico, el manejo, el pronóstico y el seguimiento. No todas las mujeres desean este tipo de información para tomar sus decisiones. Llevar una agenda escrita de los temas de cada consulta mejora la experiencia para algunas mujeres con cáncer de mama. Información relacionada con la quimioterapia mejora el conocimiento de la paciente y su satisfacción.

El entrenamiento para las habilidades de la comunicación, llevado a cabo por expertos facilitadores, ha mostrado mejoramiento en las capacidades de comunicación del personal de salud.

R82

Se recomienda, en mujeres con cáncer de mama, brindarles información sobre su enfermedad (por medio de material escrito), para mejorar la comunicación efectiva el cual incluya respuesta a dudas frecuentes. [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)**

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes manifestaron que complementando la información recibida por escrito, también es necesario que el/la médico/a les aclare todas sus dudas y temores, así como la necesidad de que les brinde información clara y concisa sobre su enfermedad y el tratamiento que están recibiendo.

R83

Se recomienda que en las citas de seguimiento de las mujeres con cáncer de mama, ellas participen en las decisiones acerca de su tratamiento (asumiendo que las pacientes desean participar en este proceso de decisión). [E] **Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)**

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes manifestaron la gran importancia que tiene el involucramiento activo de las pacientes en la toma de decisiones durante todas las fases de su enfermedad, desde el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Cáncer de mama y consejo nutricional

En un ECA de 2 437 mujeres posmenopáusicas tratadas en los estadios tempranos de cáncer de mama, fueron distribuidas de forma aleatoria para una dieta baja en grasa (20% del total de las calorías) vs una dieta corriente (40% del total de calorías). El grupo de intervención tuvo sesiones de consejería cada dos semanas por 16 semanas y luego cada tres meses. La

mediana de seguimiento fue de cinco años, el 9,8% del grupo con la dieta baja en grasas vs el 12,4% del grupo control tuvieron recurrencia del cáncer de mama (NNT 39). La comparación fue estadísticamente significativa usando el modelo de Cox ajustado ($p=0,034$) pero no fue significativo cuando se utilizó la prueba stratified log Rank test ($p=0,077$)¹⁹⁸. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

R84

Se recomienda una dieta baja en grasa (20% del total de las calorías), ya que parece existir una tendencia en reducir la recaída del cáncer de mama. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En una Revisión Sistemática (RS) de estudio de cohortes y casos y controles en los que se evaluó el consumo de té verde para la prevención de la incidencia y la recurrencia de cáncer de mama. El consumo de té mayor de tres tazas al día reduce la recurrencia (Riesgo Relativo de 0,73, 95% IC 0,56-0,96) en el análisis de dos estudios de cohortes¹⁹⁹. **Calidad de Evidencia BAJA** ⊕⊕○○

R85

Se podría considerar el consumo de al menos tres tazas de té verde al día, ya que podría reducir el riesgo de recurrencia del cáncer de mama. [E] Recomendación débil a favor de utilizarla. (2↑)

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes expresaron haber recibido información contradictoria sobre el consumo o no del té verde, por lo que se sienten temerosas de consumirlo. Recomiendan que se les brinde información clara, unificada y específica para cada caso particular.

Cáncer de mama y actividad física

En una revisión sistemática que incluyó 14 ECAs con 717 participantes. Se comparó ejercicio con placebo, o cuidado estándar; los efectos del ejercicio pueden ser aislados de los efectos de otros tratamientos, las participantes son mujeres con cáncer de mama (estadio 0 – III), o que hubieran tenido cirugía por cáncer de mama con o sin terapia adyuvante. Tres estudios que involucraban 194 pacientes compararon ejercicio con los cuidados usuales. El ejercicio llevó a un aumento significativo en la calidad de vida y fue superior a los cuidados usuales en este resultado. Esto fue considerado clínicamente significativo. El ejercicio mejoró significativamente la función cardio-respiratoria medida por diferentes métodos en los 9 estudios (473 pacientes). Tres estudios (95 pacientes) utilizaron medición directa del consumo de oxígeno pico y mejoró con el ejercicio de manera estadísticamente significativa. El índice de masa corporal no se alteró significativamente. La funcionalidad física y el bienestar físico, como componentes de la calidad de vida, mejoraron significativamente (4 estudios, 208

¹⁹⁸ Tomado de: Chlebowski R., Blackburn GL., Thomson CA., et al (2006). Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. Journal of the National Cancer Institute. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179478?dopt=Abstract>.

¹⁹⁹ Tomado de: Ogunleye A., Xue F., Michels K., (2010). Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis. Breast cancer research and treatment. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437116?dopt=Abstract>. Citado por DynaMed en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>

pacientes, SMD 0.84, 95% IC 0.36 a 1.32). Seis estudios (319 pacientes) valoraron el efecto del ejercicio en síntomas como la fatiga. Todos los estudios mostraron un mejoramiento en los síntomas de fatiga con el ejercicio, y los resultados fueron estadísticamente significativos (0.46, 95% IC 0.23 a 0.70). Solo en cuatro estudios se reportaron eventos adversos de los programas de ejercicio, un estudio reportó 8 lesiones en espalda, 3 lesiones de extremidades superiores, y 5 lesiones de tobillo, durante un año de ejercicio. En otro estudio se reportó una tendinitis del hombro y dos casos de empeoramiento de la fatiga; durante 7 semanas de ejercicio. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la aparición de linfedema entre los grupos de ejercicio y grupos control)²⁰⁰. **Calidad de la Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

R86

Se recomienda, en pacientes con cáncer de mama y en sobrevivientes, el ejercicio físico, ya que parece tener un efecto beneficioso en la calidad de vida, la función cardio-respiratoria, el funcionamiento físico y la fatiga. Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En el proceso de implicación de pacientes, las mujeres participantes expresaron la importancia y beneficios del ejercicio físico. Recomiendan que el mismo sea guiado por un profesional (tales como terapeutas físicos, educadores físicos, entre otros) que esté capacitado y sea conocedor del proceso de su enfermedad.

*En una revisión Cochrane de nueve ensayos aleatorizados y no aleatorizados de ejercicio en 452 mujeres quienes recibían tratamiento adyuvante para el cáncer de mama. Se encontró que: en un meta-análisis con 207 pacientes, el ejercicio mejoró significativamente la condición física cardio-respiratoria (SMD 0.66, 95% IC 0.20 a 1.12). En un meta-análisis con 317 pacientes el ejercicio se asoció con mejoras no significativas en la fatiga. En un meta-análisis con 147 pacientes el ejercicio se asoció con una mejora no significativa en la ganancia de peso (SMD -1.11, 95% IC -2.44 a 0.22)²⁰¹. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○*

R87

Se recomienda realizar ejercicio durante la terapia adyuvante para el cáncer de mama, ya que parece mejorar la condición física. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En un ensayo aleatorizado con adherencia limitada de 126 pacientes con un promedio de 60.2 años con cáncer de próstata (55,6%), de mama (32,5%) y otros cánceres fueron aleatorizados para una intervención domiciliar de caminata comparada con el cuidado habitual (con un promedio de duración de 12 semanas). Los pacientes recibían radioterapia (52,3%) y de quimioterapia (34,9%). La adherencia fue limitada con 32% que dejaron de caminar, 22% de los controles. El ejercicio se asoció con: mantenimiento o mejoría de la condición física

²⁰⁰ Tomado de: McNeely M., Campbell K., Rowe B., et al (2006). Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association journal*. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818906>

²⁰¹ Tomado de: Markes M., et al (2004). *Intervention Review*. The Cochrane Library. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005001/frame.html>. Citado por EMB Duodecim Guideline en Evidences Summaries: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti#R1>

cardio-respiratoria y el auto-reporte de mejoría en la función física. Las edades menores estuvieron asociadas con el mejoramiento de los resultados médicos del estudio en la función física. ($p=0,048$). No hubo diferencias significativas en el cambio de la puntuación del dolor entre los grupos²⁰². **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

R88

Se recomienda caminar durante el tratamiento del cáncer de mama, ya que puede mejorar la condición física cardio-respiratoria y en el auto-reporte de la función física. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

Un estudio observacional prospectivo de 933 mujeres con cáncer local o regional se les dio seguimiento por nueve años. Se compararon las mujeres inactivas, las mujeres que gastaban por lo menos nueve horas equivalentes metabólicas por semana (cerca de 2 a 3 horas por semana de caminata vigorosa) tuvieron: reducción de la mortalidad si estuvieron activas un año anterior al diagnóstico (hazard ratio 0,69, 95% IC 0,45-1,06, $p=0,045$), reducción de la mortalidad si estaba activa dos años después del diagnóstico (hazard ratio: 0,33, 95% IC 0,15-0,73, $p=0,046\%$). Las mujeres quienes disminuyeron su actividad después del diagnóstico incrementaron la mortalidad (hazard ratio de 3,95, 95% IC 1,45-10,5²⁰³). **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

R89

Se recomienda a mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, realizar actividad física de moderada intensidad, ya que parece reducir de la mortalidad. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En un ECA de 57 mujeres que se les había practicado una mastectomía radical modificada, se les indicó 15 sesiones de rehabilitación más un programa domiciliar de actividad en comparación con instrucciones escritas para realizar los ejercicios en la casa. La indicación de rehabilitación estuvo asociada con una mejoría mayor en el rango de movimiento del hombro. Las diferencias no fueron significativas en las complicaciones o en el linfedema²⁰⁴. **Calidad de Evidencia MODERADA** ⊕⊕⊕○

R90

Se recomienda realizar rehabilitación temprana en mujeres después de una mastectomía radical modificada, ya que puede mejorar la función del hombro y el rango de movimiento. [E] Recomendación fuerte a favor de utilizarla. (1↑)

En el proceso de implicación de pacientes, las participantes manifestaron la importancia de capacitar al personal de salud sobre los adecuados cuidados y ejercicios post-quirúrgicos y la necesidad de informarles oportunamente a las pacientes sobre los mismos.

²⁰² Tomado de: Griffith K., Wenzel J., Shang J., et al (2009). Impact of a walking intervention on cardiorespiratory fitness, self-reported physical function, and pain in patients undergoing treatment for solid tumors. Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637345?dopt=Abstract>.

²⁰³ Tomado de: Irwin M., Smith A., McTiernan A., et al (2008). Influence of pre-and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711185?dopt=Abstract>.

²⁰⁴ Tomado de: Cinar N., Seckin U., Keskin D., et al (2008). The effectiveness of early rehabilitation in patients with modified radical mastectomy. Cancer nursing. Consultado el 07, 14, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490892?dopt=Abstract>.

Las GPC de la Asociación Americana de Cáncer en nutrición y actividad física durante y después del tratamiento de cáncer incluyen las siguientes precauciones acerca del ejercicio²⁰⁵:

- Si hay anemia severa, posponer el ejercicio hasta que la anemia mejore.
- Si hay inmunocompromiso, evitar el ejercicio hasta que el conteo de células blancas retorne a niveles seguros.
- Si hay fatiga severa acceder al ejercicio de forma precavida.
- Si está recibiendo radiación evitar las piscinas con agua clorada.
- Si tiene un catéter evitar nadar.
- Si hay neuropatía periférica o mareos, considerar restringir los ejercicios de equilibrio y coordinación en los planes de ejercicios.

²⁰⁵ Tomado de: Brown J., Byers T., Doyle C., et al (2003). Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. CA: a cancer journal for clinicians. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570227?dopt=Abstract>.


ANEXO #1: Evaluación de la Calidad de GPC. Instrumento AGREE II (versión reducida)²⁰⁶

GPC:		Evaluador:								
ALCANCE Y OBJETIVOS		Muy de acuerdo	7	6	5	4	3	2	1	Muy en desacuerdo
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).										
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).										
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.										
PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS										
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.										
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).										
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.										
RIGOR DE LA ELABORACION										
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.										
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.										
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.										
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.										
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.										
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.										
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.										
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.										
CLARIDAD Y PRESENTACION										
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.										
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.										
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.										
APLICABILIDAD										
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.										
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.										

²⁰⁶ Modificado de: Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. España 2007. p 86 en: <http://www.guiasalud.es/manual/general/copyright.html> y adaptado de The AGREE Next Steps Consortium (2009). Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II Instrument. Canadá. en: <http://fhswedge.csu.mcmaster.ca/pebc/agreetrust/instrument.htm>

20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.											
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.											
INDEPENDENCIA EDITORIAL											
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.											
23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.											
EVALUACION GLOBAL		La calidad más alta posible	7	6	5	4	3	2	1	La calidad más baja posible	
1. Puntúe la calidad Global de la GPC											
2. ¿Recomendarías esta GPC para su uso en la práctica?											
<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Si con modificaciones <input type="checkbox"/> No recomendada		Comentarios: <div style="border: 1px solid black; height: 60px; width: 100%;"></div>									

ANEXO #2: Descripción y definición operativa de los indicadores.

Indicador Nº 1: CIRUGÍA CONSERVADORA²⁰⁷

Nombre del indicador	CIRUGÍA CONSERVADORA (porcentaje de pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora)
Justificación	La cirugía conservadora ha mostrado iguales resultados que la cirugía más radical y representa el tratamiento de elección de la mayoría de los cánceres de mama actuales de pequeñas dimensiones en los cuales la quimioterapia prequirúrgica permite reducir sus dimensiones.
Dimensión	Atención apropiada, atención centrada en el paciente (satisfacción).
Fórmula	$\frac{\text{Nº de pacientes egresadas con cáncer de mama}^{(a)} \text{ sometidas a intervención quirúrgica conservadora}^{(b)}}{\text{Nº de pacientes egresadas con cáncer de mama sometidas a intervención quirúrgica}^{(c)}} \times 100$ <p>a: Correspondiente a los egresos por diagnósticos de CIE-10 de C50 (C50.00-C50.9) y D05 (D05.0-D05.9).</p> <p>b: Corresponde a los procedimientos 85.20 a 85.23 y 85.25 de la Clasificación de Procedimientos.</p> <p>c: Corresponde a los procedimientos 85.20 a 85.23, 85.25, 85.33-85.36 y 85.41-85.48 de la Clasificación de Procedimientos.</p>
Explicación del término	Cirugía conservadora: primera intervención quirúrgica terapéutica con exéresis completa de la lesión mamaria sospechosa con segmentectomía, cuadrantectomía, tumorectomía o técnicas oncoplásticas. Siempre referido a la primera intervención quirúrgica (procedimientos 85.20 a 85.23 y 85.25 de la Clasificación Internacional de Procedimientos en Medicina –CIPM- utilizada en la institución).
Población	Todas las pacientes egresadas de hospitales de la CCSS en el periodo de estudio con diagnóstico principal de carcinoma maligno de mama (códigos de C50-C50.00-C50.9 y D05 -D05.0-D05.9 según la CIE-10) a las que se les realizó procedimiento quirúrgico de mama (códigos de 85.20 a 85.23, 85.25, 85.33-85.36 y 85.41-85.48 de la Clasificación Internacional de Procedimientos en Medicina –CIPM- utilizada en la institución).
Tipo	Proceso.
Fuentes de Datos	Documentación clínica: <ul style="list-style-type: none"> • Información estadística institucional de egreso hospitalario.

²⁰⁷ Tomado Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. (Actualizada 2008). *Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña: Oncoguía de mama*. Barcelona, España. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2897/oncoguia2008mama.pdf>

Indicador Nº 2: GANGLIO CENTINELA²⁰⁸

Nombre del indicador	BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA (BSGC) (Porcentaje de pacientes con cáncer de mama en las que se aplicó la técnica validada BSGC)
Justificación	La BSGC se admite actualmente como técnica estándar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, que evita linfadenectomías innecesarias y disminuye la morbilidad. Requiere de la existencia de un equipo multidisciplinario (cirujano, anatomopatólogo y especialista en medicina nuclear). Tiene un elevado valor predictivo negativo.
Dimensión	Atención apropiada, atención centrada en el paciente (satisfacción).
Fórmula (*)	$\frac{\text{No. Pacientes con cáncer de mama a las que se le aplicó la técnica validada de BSGC en el establecimiento "A"}}{\text{No. Pacientes cáncer de mama candidatas a la aplicación de la técnica validada de BSGC en el establecimiento "A"}} \times 100$
Explicación del término	<p>BSGC: localización intraquirúrgica del ganglio centinela, usando técnicas isotópicas y/o colorimétricas.</p> <p>Validación: seguimiento de recomendaciones específicas (a verificar en cada centro), para la validación de la técnica.</p>
Población	<p>Todas las pacientes atendidas en el establecimiento evaluado que en función de los criterios de la GPC eran candidatas aplicación de la técnica validada de BSGC.</p> <p>(*): Adicionalmente, de este "universo" de pacientes, deberá discriminarse aquellas a las que efectivamente se les realizó la técnica validada de BSGC. Dato que se constituye en el numerador de la fórmula del indicador.</p>
Tipo	Estructura.
Fuentes de Datos	<ul style="list-style-type: none"> • Dirección del centro. • Servicios quirúrgicos y medicina nuclear. • La CCSS requiere determinar un procedimiento y un formulario para este registro y asignar a un funcionario a cargo del mismo, así como la unidad que recopilará, procesará y analizará los resultados. Se recomienda realizar una implementación progresivamente por ejemplo sólo en un hospital en un determinado año e incorporar otro hospital un segundo año y así sucesivamente.

²⁰⁸ Ídem; 2008

Indicador Nº 3 TRATAMIENTO GENERAL HORMONAL²⁰⁹

Nombre del indicador	TRATAMIENTO GENERAL HORMONAL (Porcentaje de pacientes con cáncer de mama con resultado positivo para receptores hormonales que reciben tratamiento hormonal)
Justificación	El tratamiento general hormonal está recomendado en las pacientes con tumores con resultado positivo para receptores hormonales, una vez acabada la quimioterapia.
Dimensión	Atención apropiada.
Fórmula (*)	$\frac{\text{Número de pacientes con cáncer de mama de con resultado positivo para receptores hormonales que reciben tratamiento hormonal}}{\text{Número de pacientes con cáncer de mama con resultado positivo para receptores hormonales}} \times 100$
Explicación del término	<p>Determinación de receptores hormonales: inmunohistoquímica o bioquímica. Tratamiento hormonal. Incluye cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifeno • Letrozol • Anastrozol • Exemestano
Población	<p>Todas las pacientes con <i>a</i>)-diagnóstico principal de carcinoma maligno de mama (códigos de C50 -C50.00-C50.9- y D05 -D05.0-D05.9- según la CIE-10) y <i>b</i>)-que finalizaron quimioterapia, durante el periodo de estudio que tienen resultado positivo para receptores hormonales.</p> <p>(*): Adicionalmente, de este “universo” de pacientes, deberá discriminarse cuántas recibieron tratamiento hormonal. Dato que se constituye en el numerador de la fórmula del indicador.</p>
Tipo	Proceso.
Fuentes de Datos	<p>Documentación clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Registro específico en los tres hospitales nacionales. • La CCSS requiere determinar un procedimiento y un formulario para este registro y asignar a un funcionario a cargo del mismo, así como la unidad que recopilará, procesará y analizará los resultados. Se recomienda realizar una implementación progresivamente, por ejemplo, sólo en un hospital en un determinado año. E incorporar otro hospital un segundo año y así sucesivamente.

²⁰⁹ Ídem; 2008

Indicador N° 4 INTERVALO ENTRE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y POSQUIRÚRGICO²¹⁰

Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes con cáncer de mama a las que se les aplicó el tratamiento postquirúrgico dentro del rango establecido
Justificación	El inicio del tratamiento posquirúrgico en el plazo que establecen los protocolos y guías de práctica clínica es muy importante desde el punto de vista de la calidad asistencial. Se considera adecuado el plazo de 12 semanas, por la necesidad de recuperación de la paciente, por la valoración por parte del Comité de Mama y por la visita del oncólogo y/o radioterapeuta.
Dimensión	Atención apropiada, atención centrada en el paciente (satisfacción). Riesgo, oportunidad.
Fórmula	$\frac{\text{N° de pacientes cuyo intervalo entre intervención quirúrgica y primer tratamiento posquirúrgico es igual o inferior a 12semanas}}{\text{N° de pacientes intervenidas quirúrgicamente por cáncer de mama que recibieron tratamiento postquirúrgico durante el periodo de estudio}} \times 100$
Explicación del término	<p><i>Intervención quirúrgica:</i> última intervención quirúrgica conservadora o intervención quirúrgica convencional (mastectomía). Corresponde a los procedimientos 85.20 a 85.23, 85.25, 85.33-85.36 y 85.41-85.48 de la Clasificación Internacional de Procedimientos en Medicina –CIPM- utilizada en la institución.</p> <p><i>Tratamiento posquirúrgico:</i> realización de quimioterapia y/o radioterapia.</p> <p><i>Intervalo:</i> días transcurridos desde la fecha de la intervención quirúrgica y la fecha de inicio del tratamiento posquirúrgico. (QT y/o RT). [Fecha inicio tratamiento – fecha realización del procedimiento quirúrgico].</p>
Población	Pacientes egresadas en el periodo de estudio con diagnóstico principal de carcinoma maligno de mama (códigos de C50 -C50.00-C50.9- y D05 -D05.0-D05.9- según la CIE-10) a las que se les realizó procedimiento quirúrgico (procedimientos 85.20 a 85.23, 85.25, 85.33-85.36 y 85.41-85.48 de la Clasificación Internacional de Procedimientos en Medicina –CIPM- utilizada en la institución).
Tipo	Resultado.
Fuentes de datos	<p>Documentación clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informe quirúrgico. • Informe de oncología radioterápica. • Informe de oncología médica. <p>• La CCSS requiere determinar un procedimiento y un formulario para este registro y asignar a un funcionario a cargo del mismo, así como la unidad que recopilará, procesará y analizará los resultados. Se recomienda realizar una implementación progresivamente, por ejemplo, sólo en un hospital en un determinado año. E incorporar otro hospital un segundo año y así sucesivamente.</p>

²¹⁰ Ídem; 2008



1. Albain K., Barlow WE, Ravdin PM., et al (2009). Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004966?dopt=Abstract>.
2. Andrade, S.; Shedlin, M.; Bonilla E. (2002). Métodos Cualitativos Para La Evaluación De Programas: Un Manual Para Programas De Salud, Planificación Familiar y Servicios Sociales. Washington: s.e. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.metabase.net/docs/ad/0338.html>
3. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. (Actualizada 2008). Guías de práctica clínica en cáncer de Cataluña: Oncoguía de mama. Barcelona, España. Consultado el 07,10, 2010, en <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2897/oncoguia2008mama.pdf>
4. Ahsan H., Neugut A., (1998). Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. Annals of internal medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9441571?dopt=Abstract>.
5. AJCC (2010). American Joint Committee on Cancer CANCER STAGING HANDBOOK. 7th Edition. Chicago: BOARD. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.cancerstaging.org/products/ajccproducts.html>
6. Alba E., Martín M., Ramos M., et al (2004). Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. Journal of clinical oncology. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226326>
7. Alba E., Ruiz-Borrego M., Margelí M., et al (2010). Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. Breast Cancer research and treatment. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20361253>.
8. Albain k. (2008). Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711184>.
9. Algara L.; (2007). Risk factors of local relapse in breast cancer: the importance of age. Clinical & translational oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329223>.
10. Alonso, P., Rotaeché, R., Etxeberria, A. (2007). Formulación de recomendaciones en Capítulo #7. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. España. Consultado el 10, 23, 2008 en: <http://www.guiasalud.es/manual/general/copyright.html>.
11. Apostolopoulos V., Pietersz G., Tsibanis A., et al (2006). Pilot phase III immunotherapy study in early-stage breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1 [ISRCTN71711835]. Breast Cancer research. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://breast-cancer-research.com/content/8/3/R27>.
12. Arcangeli G., Pinnaró P., Rambone R., et al (2006). A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16226397>.

13. Author: Editors (2008). The evidence summary database of EBM Guidelines. Article ID: ebm01006 (001.003). The Finnish Medical Society Duodecim. Consultado el 06, 01, 2010 en http://ebmg.wiley.com/ebmg/ltk.naytaartikkeli?p_artikkeli%3Deb&PRD_TEMPLATE=ebmg.
14. Azim HA., Santoro L., Pavlidis N. et al (2011). Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. European Journal of Cancer. Consultado el 07, 18, 2011 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20943370?dopt=Abstract>.
15. Banzi R., Cinquini M., Liberati A., et al. (2011). Speed of updating online evidence based point of care summaries: prospective cohort analysis. BMJ. 2011;343:d5856 doi: 10.1136/bmj.d5856. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3179203/>
16. Barrantes, R. (2002). Investigación: Un Camino Al Conocimiento, Un Enfoque Cualitativo Y Cuantitativo. San José, C.R.: EUNED.
17. Bartelink H., (2001). Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. The New England journal of medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794170?dopt=Abstract>.
18. Beaver K., Tysver-Robinson D., Campbell M., et al (2009). Comparing hospital and telephone follow-up after treatment for breast cancer: randomised equivalence trial. British Medical Journal. Consultado el 07, 10, 2010 en http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/338/jan14_2/a3147.
19. Bland K., Scott-Conner CE., Menck H., et al (1999). Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. Journal of the American College of Surgeons. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359351?dopt=Abstract>.
20. Bonnema J., van Wersch AM, van Geel AN., et al (1998). Medical and psychosocial effects of early discharge after surgery for breast cancer: randomised trial. BMJ (Clinical reaserch ed.). Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554895?dopt=Abstract>.
21. Bouchardy C., (2010). Excess of cardiovascular mortality among node-negative breast cancer patients irradiated for inner-quadrant tumors. Annals of oncology. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19703922?dopt=Abstract>.
22. Boughey J., Goravanchi F., Parris RN., et al (2009). Prospective randomized trial of paravertebral block for patients undergoing breast cancer surgery. American journal of surgery. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427625?dopt=Abstract>.
23. Brenton J., Carey L., Ahmed A., (2005). Molecular Classification and Molecular Forecasting. Journal of Clinic Oncology, 23, 7350-7360. Consultado el 07/10/2010 en <http://www-ncbi-nlm-nih-gov.online.uchc.edu/pubmed?term=brenton%20Molecular%20Classification%20and%20Molecular%20Forecasting>
24. Brown J., Byers T., Doyle C., et al (2003). Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. CA: a cancer journal for clinicians. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14570227?dopt=Abstract>.
25. Burstein H., Harris LN., Marcom PK., et al (2003). Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885806>.

26. Burstein H., Prestrud A., Seidenfeld J., et al (2009). American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor Positive Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. ASCO SPECIAL ARTICLE. Consultado el 07, 12, 2010 en <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.26.3756>.
27. CCSS (2008). Plan Acción Contra el Cáncer. Editorial Caja Costarricense de Seguro Social, marzo 2008. San José Costa Rica.
28. Classe JM., Berchery D., Champion L., et al (2006). Randomized clinical trial comparing axillary padding with closed suction drainage for the axillary wound after lymphadenectomy for breast cancer. The British journal of surgery. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775817?dopt=Abstract>.
29. Carless P., Henry D., (2006). Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. The British journal of surgery. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775816?dopt=Abstract>.
30. Chlebowski R., Blackburn GL., Thomson CA., et al (2006). Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. Journal of the National Cancer Institute. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179478?dopt=Abstract>.
31. Chia S., Bryce C., Gelmon K., (2005). The 2000 EBCTCG overview: a widening gap. The Lancet. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736%2805%2966524-5>.
32. Cinar N., Seckin U., Keskin D., et al (2008). The effectiveness of early rehabilitation in patients with modified radical mastectomy. Cancer nursing. Consultado el 07, 14, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490892?dopt=Abstract>.
33. Cody H.3rd, Van Zee K., (2003). Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. PMID: 19768878 .
34. Cruickshank S., Kennedy C., Lockhart K., et al (2008). Specialist breast care nurses for supportive care of women with breast cancer. CD005634. Cochrane Database of systematic reviews. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254086>.
35. Devita V., Lawrence T., Rosenberg S., (2007). Cancer: Principles & Practice of Oncology. Eighth Edition . Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
36. Dirks J., Fredensborg B., Christensen D., et al (2002). A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. Anesthesiology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218520?dopt=Abstract>.
37. DynaMed (2010) Evidences Summaries Breast Cancer treatment. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>.
38. DynaMed (2010) Evidences Summaries Hormonal therapy for breast cancer. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=dynamed&id=AN+113654>.
39. Duffy C., Cyr M., (2003). Phytoestrogens: potential benefits and implications for breast cancer survivors. Journal of women's health. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583103?dopt=Abstract>.
40. Duodecim Medical Publications, (2009). EBM Breast Cancer Guideline. ID: ebm00543 (025.023). Filandia. Consultado el 07, 10, 2010 en http://ebmg.wiley.com/ebmg/ltk.naytaartikkeli?p_artikkeli=ebm00543.

41. Edwards A, Hulbert-Williams N., Neal R., et al (2004). Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. Cochrane Database CD004253. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab004253.html>.
42. El-Tamer M., Ward BM., Schiffner T., et al (2007). Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women: national benchmarks for standards of care. Annals of surgery. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457156?dopt=Abstract>.
43. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud (2007). Manual Metodológico. España. p 86 en: <http://www.guiasalud.es/manual/general/copyright.html>.
44. Ferguson T., Wilcken N., Vagg R., et al (2007). Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane database of systematic reviews. CD004421. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943815>.
45. Fillion L., Gagnon P., Leblond F., et al (2008). A brief intervention for fatigue management in breast cancer survivors. Cancer nursing. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490891>.
46. Fisher B., Bryant J., Wolmark N., et al (1998). Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. PMID: 9704717.
47. Fisher B., (1999). Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. CA: a Cancer journal for Clinicians. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/49/3/159>.
48. Fisher B., Bryant J., Dignam JJ., et al (2002). Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377957?dopt=Abstract>.
49. Flick, U. (2004). Introducción A La Investigación Cualitativa. Madrid. Colección Educación Crítica - Coedición Con La Fundación Paideia.
50. Fyles A., McCreedy D., Manchul LA., et al (2004). Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. The New England journal of medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342804?dopt=Abstract>.
51. Galimberti V., Leonardi M., Rotmensz N., et al (2008). Can axillary and supraclavicular radiotherapy be avoided after breast-conserving surgery and axillary dissection in women with multiple involved axillary nodes? Experience at the European Institute of Oncology. Tumori. Consultado en 07/10/2010 en https://fs20.formsite.com/mtristan/files/f-17-425-5399426_Ep87kQDQ_tumori.pdf.
52. Gelber R., Cole BF., Goldhirsch A., et al (1996). Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality-adjusted survival. The Lancet. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8602056?dopt=Abstract>.
53. Geyer Ch., Forster J., Lindquist D., et al (2006). Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa064320>.
54. Gibson L., Lawrence D., Dawson C., et al (2009). Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane database of systematic reviews. CD003370. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821307>.

55. Giuliano A., Hunt K., Ballman K et al (2011). Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial. JAMA. Consultado el 04, 01, 2011 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304082?dopt=Abstract>.
56. Goldhirsch, A., et al (2011). Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Annals of Oncology. Consultado el 15/11/2011 en <http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/8/1736.full.pdf+html>.
57. Goodwin P., Leszcz M., Ennis M., et al (2001). The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. The New England journal of medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742045?dopt=Abstract>.
58. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R. et al. (2008). GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ. 2008 May 3;336 (7651):995-8. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2364804/>
59. Griffith K., Wenzel J., Shang J., et al (2009). Impact of a walking intervention on cardiorespiratory fitness, self-reported physical function, and pain in patients undergoing treatment for solid tumors. Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637345?dopt=Abstract>.
60. Grunfeld E., Fitzpatrick R., Mat D., et al (1999). Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care versus specialist care: results from a randomized controlled trial. The British journal of general practice. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1313497/?tool=pubmed>.
61. Grunfeld E., Levine N., Julian J., et al (2006). Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/24/6/848>.
62. Hammond M., Hayes D., Dowsett M., et al (2010). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.25.6529>.
63. Hayes S., Janda M., Cornish B., et al (2008). Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640935?dopt=Abstract>.
64. Helgeson V., Cohen S., Schulz R., et al (1999). Education and peer discussion group interventions and adjustment to breast cancer. Archives of general Psychiatry. Consultado el 07, 10, 2010, en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197829?dopt=Abstract>.
65. Hoebbers F., Borger J., Hart A., et al (2000). Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738222?dopt=Abstract>.
66. Holmberg L., Anderson H., (2004). HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. The Lancet. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962527?dopt=Abstract>.
67. Hooning M., Botma A., Aleman BM., et al (2007). Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341728?dopt=Abstract>.

68. Houssami N., Ciatto S., Martinelli F., et al (2009). Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors. Annals of oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297316?dopt=Abstract>.
69. Howell A., Robertson JF., Quaresma Albano J., et al (2002). Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177099>.
70. Huang J., Walker R., Groome PG., et al (2001). Risk of thyroid carcinoma in a female population after radiotherapy for breast carcinoma. Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745217?dopt=Abstract>.
71. Hammond E., Hayes D., Dowsett M., et al (2010). American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/American+Society+of+Clinical+Oncology-College+of+American+Pathologists+Guideline+Recommendations+for+Immunohistochemical+Testing+of+Estrogen+and+Progesterone+Receptors+in+Breast+Cancer>.
72. Irwin M., Smith A., McTiernan A., et al (2008). Influence of pre-and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711185?dopt=Abstract>.
73. Ives (2007). Pregnancy after breast cancer: population based study. BMJ (Clinical reaserch ed.). Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158581?dopt=Abstract>.
74. Julian T., Land S., Fourchette V., et al. (2007). Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS?. Annals of surgical oncology. Consultado el 11, 21, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. PMID: 17534687>.
75. Ju Y., Doerge D., Allred KF., et al (2002). Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. Cancer research. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980635?dopt=Abstract>.
76. Kim T., Giuliano A., Lyman G., (2006). Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16329134>.
77. Kirova Y., Vilcoq JR., Asselain B., et al (2005). Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15981282?dopt=Abstract>.
78. Kirova Y., Stoppa-Lyonnet D., Savignoni A., et al (2005). Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. European journal of cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ejancer.info/article/S0959-8049%2805%2900602-7/abstract>.
79. Klijn J., Blamey R., Boccardo F., 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. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208825>.

80. Kocher et al (2011). Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. Journal of Clinical Oncology. Consultado el 11, 04, 2011 en <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.30.1655>
81. Kuerer H., Gwyn K., Ames F., et al (2002). Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. Surgery. 131 (1), 108-110. Consultado el 07, 10, 2010 en: [http://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(02\)06787-9/abstract](http://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(02)06787-9/abstract).
82. Lord S., Ghersi D., Gattellari M., et al (2004). Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane database of systematic reviews. CD003367. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495049>.
83. MacGregor C., Canney PA., Patterson G., et al (2005). A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. European journal of cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15763646?dopt=Abstract>.
84. Marty M., (2005). Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911866>.
85. Markes M., Brockow T., Resch K., (2004). Intervention Review. The Cochrane Library. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005001/frame.html>
86. McNeely M., Campbell K., Rowe B., et al (2006). Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. Canadian Medical Association journal. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818906>.
87. Miles D., Chan A., Romieu G., et al (2008). Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. Journal of clinical oncology. Consultado en 07, 10, 2010 en http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/LBA1011.
88. Miller K., Wang M., Gralow J., et al (2007). Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. The New England Journal of Medicine. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160686>.
89. Montemurro (2006). Concurrent radiotherapy does not affect adjuvant CMF delivery but is associated with increased toxicity in women with early breast cancer. Journal of Chemotherapy. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572899>.
90. Moore A., Appelbaum F., (2010). American Society of Clinical Oncology Self Assessment Program. Second edition, pp121-124.
91. Neugut A., Murray T., Santos J., et al (1994). Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. Cancer. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156488?dopt=Abstract>.
92. Niëns L., Hidalgo B., et al, (2009). Presentación Taller Nacional de cáncer de mama: Costos y efectos de diversos tratamientos del cáncer de mama en Costa Rica. Artículo no publicado.

93. Nikander E., Kilkkinen A., Metsa-Heikkila M., et al (2003). A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. Obstetrics and gynecology. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798527?dopt=Abstract>.
94. NCCN (2010). National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines™. Consultado en 07, 10, 2010 en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
95. Ogunleye A., Xue F., Michels K., (2010). Green tea consumption and breast cancer risk or recurrence: a meta-analysis. Breast cancer research and treatment. Consultado en 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437116?dopt=Abstract>.
96. Ortiz. A (2010). Normas y Procedimientos para el tratamiento del Cáncer en Costa Rica. (Actualización 2009). EPIDEMIOLOGÍA. Situación Actual del Cáncer en Costa Rica y Tamizaje. San José, Costa Rica.
97. O'Shaughnessy J., (2002). Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065558>.
98. Pan, L., Han Y., Sun X., et al (2010). FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. Journal of cancer research and clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091186?dopt=Abstract>.
99. Patchell R., Tibbs PA., Ealsh JW., et al (1990). A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. The New England Journal of Medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.
100. Pelagia G. et al. (2008). Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer A comprehensive review and perspectives. Hematology Oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en [http://www.croh-online.com/article/S1040-8428\(08\)00214-X/abstract](http://www.croh-online.com/article/S1040-8428(08)00214-X/abstract).
101. Punglia R., (2010). Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. BMJ (Clinical research ed.). Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197326?dopt=Abstract>.
102. Quella S., Loprinzi CL., Barton DL., et al (2000). Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694559?dopt=Abstract>.
103. Ramirez-Morera A., Tristan M., (2009). Manual Metodológico de construcción de GPC del AAIP. CCSS, Costa Rica.
104. Rosen P. Kosloff C., Lieberman P. et al. (1978). Lobular carcinoma *in situ* of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. The American journal of surgical pathology. Consultado el 11, 21, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
105. Rojas M. Telaro E., Russo A., et al. (2008). Estrategias de seguimiento para mujeres bajo tratamiento por cáncer de mama precoz (Revisión Cochrane traducida) DocumentID=CD001768. (The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). La Biblioteca Cochrane Plus, Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Consultado el 07, 10, 2010 en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD001768>.
106. Roychoudhuri R., (2007). Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. BMC Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224064?dopt=Abstract>.

107. Saiz E., Toonkel R., Poppiti RJ Jr., et al (1999). Infiltrating breast carcinoma smaller than 0.5 centimeters: is lymph node dissection necessary? Cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10326699?dopt=Abstract>.
108. Smith I., Ross G., (2004). Breast radiotherapy after lumpectomy--no longer always necessary. The New England journal of medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342811?dopt=Abstract>.
109. Shu X., Zheng Y., Cai H., et al (2009). Soy food intake and breast cancer survival. JAMA: the journal of the American Medical Association. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996398?dopt=Abstract>.
110. SING (Actualizada 2007). Guidelines: Management of breast cancer in women. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.
111. Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S., et al (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. The New England Journal of Medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153>.
112. Sledge G., Neuberg D., Bernardo P., et al (2003). Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586793>.
113. Smith, T. Davidson N., Schapira D., et al, (1999). American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/17/3/1080>.
114. Sorensen L., Horby J., Friis E., et al (2002). Smoking as a risk factor for wound healing and infection in breast cancer surgery. European journal of surgical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477471?dopt=Abstract>.
115. Temple L., Wang E., McLeon R., (1999). Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Canadian Medical Association journal. Consultado el 07, 10, 2010 en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1230673/pdf/cmaj_161_8_1001.pdf.
116. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0 . Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.g-i-n.net>.
117. The AGREE Next Steps Consortium, (2009). Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II Instrument. Canadá. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://fhs.wedge.csu.mcmaster.ca/pebc/agreerust/instrument.htm>.
118. Tsao M et al (2009). Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 3. Art. No.: CD003869. DOI: 10.1002/14651858.CD003869.pub2. Consultado el 11, 04, 2011 en <http://nlinelibrary.wiley.com/online.uchc.edu/doi/10.1002/14651858.CD003869.pub2/pdf>.
119. Trip Database (2010). Breast Cancer Clinical Questions. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.trip-database.com/search?criteria=breast+cancer+clinical+questions&sort=r&categoryid=2>.
120. Van P., Olivotto I., Chambers K., et al (2002). Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. Journal of clinical oncology. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896091?dopt=Abstract>.

121. Vaidya J., (2010). Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. The Lancet. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570343?dopt=Abstract>.
122. Veronesi, U., (2003). A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. The New England journal of medicine. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904519>.
123. Vilholm O., Cold S., Rasmussen L., et al (2008). The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. British journal of cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682712?dopt=Abstract>.
124. Vujovic O., Perera F., Dar AR., et al (1998). Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? International journal of radiation oncology, biology, physics. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531372>.
125. Whatley P. Milne R. (1998). Psycho-social interventions in oncology: counselling services for women with breast cancer. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD). Consultado el 07, 10, 2010. Citado por EMB Duodecim Guideline en: <http://ebmg.wiley.com/ebmg/ltk.koti>.
126. Wilcken N., Hombuckle J., Ghersi D., (2006). Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. The Cochrane Library. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002747/frame.html>.
127. Winzer K., Sauerbrei W., Braun M., et al (2010). Radiation therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of a 2 x 2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. European journal of cancer. Consultado el 07, 10, 2010 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879131?dopt=Abstract>.