



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guías Clínicas AUGE

Cáncer de Mama

Noviembre 2015

Subsecretaría de Salud Pública
División de prevención y Control de Enfermedades
Departamento Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica. Cáncer de Mama.

Santiago: Minsal, 2015.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN: 978-956-8823-55-9

Fecha 1^a Edición: Junio 2004

Fecha actualización: Julio 2010

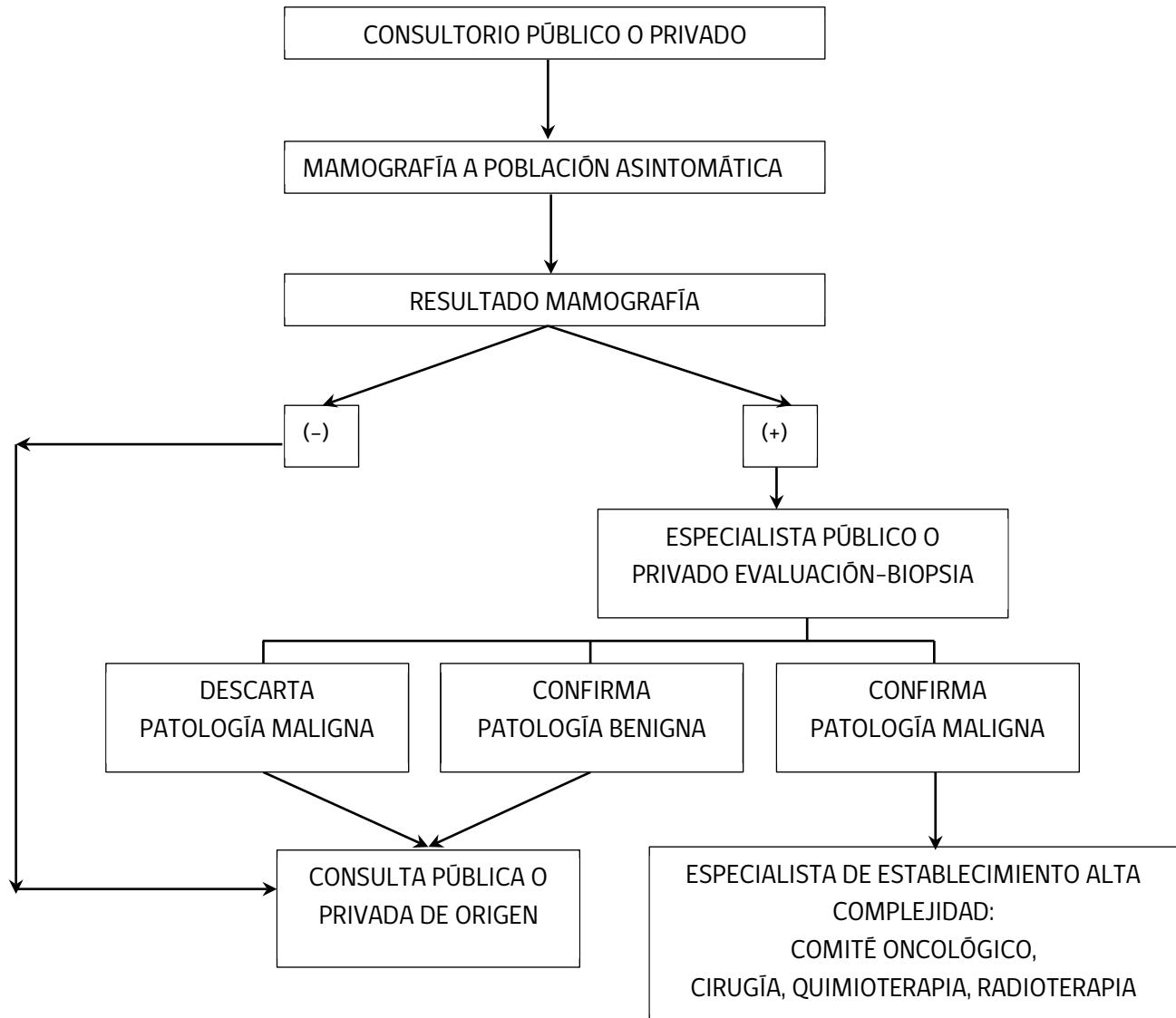
Fecha actualización: Julio 2015

ÍNDICE

FLUJOGRAMA CLÍNICO	5
RECOMENDACIONES CLAVE	6
1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud.....	10
1.2. Alcance de la guía	11
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.....	11
Situaciones en las que no es aplicable la guía	11
Usuarios a los que está dirigida la guía.....	11
Declaración de intención.....	11
2. OBJETIVOS	13
3. RECOMENDACIONES.....	14
3.1. Preguntas clínicas	14
3.2. Recomendaciones para la prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica.....	16
3.3. Diagnóstico y Estadificación	23
4. TRATAMIENTOS.....	32
4.1. Recomendaciones para los tratamientos	32
5. SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO	89
6. RECONSTRUCCIÓN MAMARIA.....	97
7. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	106
7.1. Situación de la atención del problema de salud en Chile.....	106
Facilitadores y barreras para la implementación de las recomendaciones.....	106
7.2. Diseminación.....	106
7.3. Detección precoz del cáncer de mama:.....	106
7.4. Evaluación del cumplimiento de la guía	106
8. DESARROLLO DE LA GUÍA.....	108
8.1. Grupo de trabajo.....	108
8.2. Declaración de conflictos de interés	111
8.3. Metodología (actualización 2015).....	112

8.5. Formulación de las recomendaciones.....	121
8.6. Validación de la guía	123
8.7. Vigencia y actualización de la guía	124
ANEXO 1. Glosario de Términos.....	125
GPC 2010.....	125
GPC 2015.....	126
ANEXO 2. Indicaciones.....	127
Indicaciones para asegurar la calidad de la muestra histológica y marcadores tumorales	127
Indicaciones para evitar problemas irreversibles en el proceso de una biopsia:	127
ANEXO 3. Técnicas complementarias	131
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS GPC 2010	140
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS GPC 2015	143

FLUJOGRAMA CLÍNICO



RECOMENDACIONES CLAVE

RECOMENDACIONES	Recomendación
Se recomienda promover una alimentación baja en grasas, disminuir el consumo de alcohol y aumentar la actividad física factores que contribuyen a disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama.	C
Realizar tamizaje cada 2 años con mamografía en mujeres de 50-74 años, asociado o no a EFM.	B
Evaluar los factores de riesgo mayores y menores para identificar y clasificar a las mujeres de alto riesgo.	B
Detectar y derivar los casos sospechosos de patología maligna de la mama a especialista.	B
Confirmar diagnóstico de cáncer de mama con informe histológico por biopsia percutánea como primera elección.	B
Considerar la indicación de resonancia mamaria en sub grupos específicos de pacientes: mamas densas y extremadamente densas e histología lobulillar.	A
Realizar exámenes para estudio de extensión en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o con sospecha de compromiso sistémico.	B
Realizar determinación FISH siempre en casos con Her-2 positivos (2+) y (3+).	A
Se recomienda practicar citología por aspiración con aguja fina, si ecografía muestra evidencias de ganglios linfáticos morfológicamente anormales y clínicamente negativos.	C
Con el fin de obtener marcadores tumorales para cáncer de mama que sean confiables y de alta precisión se debe adoptar técnica estandarizada para procesar las muestras histológicas y las técnicas de apoyo respectivas.	C
El estado de los receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP) debe determinarse en todos los cánceres invasores e In situ de mama recientemente diagnosticados.	C
Para pacientes con múltiples tumores sincrónicos debe hacerse la prueba en al menos un tumor, de preferencia el de mayor tamaño.	
El Ki 67 puede realizarse para definir subgrupos moleculares como parte de un panel con biomarcadores como RE, RP y HER2 en carcinoma infiltrante.	C
La tomografía computada con emisión de positrones (PET o PET/CT) no se recomienda como examen de rutina para la estadificación del cáncer de mama. Puede ser utilizado en pacientes seleccionados con sospecha de metástasis.	C
Se recomienda radioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) posterior a la cirugía conservadora de mama (con verificación de bordes libres de tumor) y discutir previamente con los pacientes los potenciales beneficios y riesgos.	A
En mujeres con factores de alto riesgo de cáncer de mama, incluyendo historia de neoplasia lobulillar in situ o hiperplasia atípica, se recomienda la administración de	C

tamoxifeno durante un período de cinco años, ya que es efectivo en disminuir el riesgo de cáncer de mama invasor y la recurrencia de tumores RE positivos.	
En ganglios centinelas positivo en estadios I y II, se recomienda realizar la disección axilar en las situaciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Ganglios centinelas positivos, más de tres. • Ganglios centinelas positivos con compromiso extranodal, independiente del número. • Ganglios centinelas positivos, que no recibirán radioterapia adyuvante. • Tumores >5cm Cuando no es posible el estudio de ganglio centinela.	A
Se recomienda que para todos los casos, la disección axilar incluya como mínimo la disección de los niveles I y II (> 10 ganglios).	C
Se recomienda la radioterapia adyuvante post mastectomía en mujeres con cáncer de mama estadios I - II y localmente avanzado bajo las siguiente condiciones: <ul style="list-style-type: none"> • Ganglio positivo • Ganglio negativo con dos o más de los siguientes factores de riesgo: • tumor >5cm, T4, borde cercano, invasión linfovascular, <40años, receptor estrógenos negativo, grado 3 de diferenciación. Los casos especiales deben discutirse en comité. 	B
No se recomienda radioterapia adyuvante en la cadena mamaria interna en pacientes con cáncer de mama estadios I y II, pues no reporta beneficios en términos de sobrevida global. Los casos especiales deben discutirse en comité.	B
Se recomienda, en cáncer de mama estadios T1-T2, N0, con cirugía conservadora de mama, que no recibieron quimioterapia adyuvante, iniciar la radioterapia dentro de las 12 semanas posterior a la cirugía.	C
La secuencia de las terapias adyuvantes no altera los resultados de control local y sobrevida.	B
Hasta ahora no se puede recomendar la radioterapia de intensidad modulada, tampoco la radioterapia (RT) intraoperatoria, como tratamiento estándar. Los especiales deben discutirse en comité.	C
A pacientes que requieren RT con fraccionamiento estándar, se recomienda sobre impresión de haz externo (boost) al sitio de la resección local, posterior a la cirugía conservadora de mama con márgenes negativos.	A
Hasta el momento no se puede recomendar la radioterapia intraoperatoria como tratamiento estándar.	A
En pacientes triple negativo y HER2 (+), se sugiere el uso de antraciclinas y taxanos.	A
En pacientes que requieren quimioterapia adyuvante se recomienda terapia citotóxica según tipo molecular y determinantes clínicas de riesgo de recidiva/toxicidad asociada.	A
En pacientes con receptor de estrógenos positivos/ HER2 negativo, el uso de quimioterapia es justificado. En aquellas con alto riesgo de recidiva, Ki67 alto (>20%), 4 o más linfonodos afectados o baja expresión de receptor de estrógeno, jóvenes menores de 35 años, la evaluación combinada de estos factores permite valorar mejor la relación riesgo/beneficio.	A

En postmenopáusicas con receptores de estrógenos positivos las opciones de terapia endocrina adyuvante se deben adaptar al riesgo de recidiva y al perfil de toxicidad, pudiendo corresponder de 5 hasta 10 años de tamoxifeno en pacientes de bajo riesgo.	A
En postmenopáusicas de alto riesgo estrógenos positivos, se recomienda Inhibidor de aromatasa exclusivo o secuencial al tamoxifeno.	A
En cáncer de mama estadios I - II y localmente avanzado con receptores de estrógenos positivos, puede administrarse tamoxifeno o inhibidores de aromatasa durante la radioterapia.	B
En premenopáusicas que continúan siéndolo después de haber recibido quimioterapia adyuvante, la asociación de la ablación/supresión ovárica a la terapia hormonal parece ser una alternativa terapéutica efectiva.	C
Se recomienda la administración por un año de trastuzumab adyuvante en mujeres (independiente de su edad) con cáncer estadios I - II y localmente avanzado HER2 positivo o hasta la recurrencia de la enfermedad.	A
En pacientes post menopáusicas con inhibidores de aromatasa como terapia adyuvante tienen riesgo aumentado de osteoporosis y requieren ejercicio, calcio más vitamina D, y densitometría ósea periódica. En pacientes con densitometría ósea T score < -2.0 o existencia de otros factores de riesgo (dos o más) debe usarse ácido zoledrónico u otro agente modificador del metabolismo óseo 2 veces al año por un mínimo de 2 años.	A
Se sugiere considerar como margen quirúrgico adecuado para los cánceres infiltrantes e in situ en estadio I y II , aquel que informa no tumor en borde entintado, siendo este suficiente para obtener una probabilidad razonable de control local de la enfermedad.	C
Se recomienda la cirugía conservadora en cáncer de mama estadios I y II con tumor primario único de la mama, de tamaño menor a 5 cm (o tumor relativamente pequeño comparado con el tamaño de la mama) que puede ser removido con márgenes negativos microscópicos, resultados cosméticos aceptables y que no tiene contraindicación para recibir radioterapia.	A
Se recomienda realizar estudio de ganglio centinela anterior al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.	A
Para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado se sugiere el uso de resonancia magnética de la mama cuando esté disponible.	A
En pacientes con cáncer inflamatorio se recomienda quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos con o sin trastuzumab según estado de HER2, seguida de una mastectomía radical modificada y radioterapia.	C
En mujeres con cáncer de mama metastásico que hayan recibido quimioterapia (QT) previa se puede ofrecer monoquimioterapia dependiendo de marcadores tumorales, perfil de toxicidad, exposición previa, preferencia del paciente y disponibilidad de la droga.	C
Se recomienda la ablación ovárica junto con terapia antiestrogénica periférica en premenopáusicas con cáncer de mama metastásico.	A
Se recomienda tamoxifeno como una opción de tratamiento, en premenopáusicas con	A

cáncer de mama metastásico sin crisis visceral, cuyos receptores de estrógenos son fuertemente positivos.	
En cáncer de mama metastásico HER2 positivo, sin terapia anti HER2 previa, se recomienda el uso de trastuzumab, asociado o no a otro agente anti HER2, quimioterapia o terapia hormonal.	A
En mujeres con cáncer de mama metastásico se recomienda la determinación de receptores hormonales y HER2 en el tumor primario y/o en la metástasis con el objetivo de planificar el tratamiento.	A
En pacientes que están recibiendo trastuzumab y presentan progresión de la enfermedad. Se recomienda cambiar a anticuerpo monoclonal conjugado.	A
En cáncer de mama con metástasis óseas se recomienda el uso de agentes modificadores del metabolismo óseo, que son efectivos en retrasar la aparición de eventos esqueléticos.	A
La cirugía locorregional (primario) en cáncer avanzado debe discutirse en comité, no debe ofrecerse como una práctica de estándar.	C
En cáncer de mama con lesión metastásica cerebral resecable, se recomienda tratamiento local (cirugía o radiocirugía), seguida de radioterapia.	A
En casos con enfermedad metastásica discutidos en comité, se puede utilizar PET para evaluar respuesta al tratamiento.	C
En cáncer de mama ductal <i>in situ</i> la primera mamografía de seguimiento debe realizarse a los 6 meses de finalizada la radioterapia adyuvante, se sugiere seguimiento clínico cada 6 meses los primeros 3 años y después seguimiento anual.	C
Durante el seguimiento post tratamiento, no se recomienda la resonancia magnética de la mama.	C
En el seguimiento post tratamiento no se recomienda el uso rutinario de ecografía mamaria.	C
Las diferentes alternativas de reconstrucción mamaria dependen de la situación del paciente y deben ser discutidas entre la paciente y el médico tratante.	C
En personas que requieren mastectomía y otras terapias, incluyendo quimioterapia, puede ofrecérseles reconstrucción mamaria inmediata o diferida.	C
En personas que requieren mastectomía sin radioterapia adyuvante, debe considerarse la reconstrucción mamaria inmediata, que en estos casos es efectiva y segura.	C
Para casos que requieren radioterapia adyuvante se recomienda en principio la reconstrucción mamaria diferida. En los casos que se requiera una reconstrucción mamaria inmediata, se recomienda que sea con tejido autólogo. No se recomienda la reconstrucción mamaria con prótesis en forma inmediata.	C
Para decidir sobre la reconstrucción mamaria inmediata es necesario tener en cuenta, comorbilidades (obesidad, diabetes), hábito de fumar previo o actual; la edad, IMC (índice masa corporal-peso), tamaño de la mama, forma de la mama (ptosis mamaria), estadio del tumor y su localización, el tratamiento oncológico previo, actual o futuro riesgo de recurrencia, y las preferencias de las pacientes.	A

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

El cáncer de mama es una enfermedad, debida al crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse. Los tipos histológicos de mayor frecuencia son el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar, con menor frecuencia puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama. Entre sus múltiples agentes causales se reconocen factores genéticos, familiares y conductuales. Así, cerca de 5-10% obedece a causas hereditarias y sobre un 85 % son esporádicos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo considera uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, el más frecuente en la mujer en países desarrollados y en vías de desarrollo, que en los últimos 25 años duplicó el número de casos nuevos anuales. En cambio, la mortalidad en los países desarrollados ha disminuido debido a la detección temprana y tratamientos efectivos.

Según estimaciones de GLOBOCAN 2012, durante el año 2012 se diagnosticaron poco más de un millón y medio de nuevos casos de cáncer de mama a nivel mundial, con una tasa estandarizada de 43.3 por 100 mil mujeres y fallecieron 521.817 mujeres por esta causa, alcanzando una tasa estandarizada por edad de 12.9 por 100.000 mujeres.

Para Sudamérica, la misma fuente calcula una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 15,1 por 100.000 mujeres y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 46,0 por 100.000, lo que se traduciría en que anualmente fallecerían 24.681 mujeres y se producirían 75.907 casos nuevos en este continente.

En Chile, el cáncer de mama en 2012 alcanzó una tasa de mortalidad observada de 15,69 por 100.000 mujeres, con 1367 defunciones mujeres y 4 de varones. Según género y edad, el cáncer de mama afecta preferentemente a mujeres mayores de 15 años.

De acuerdo al Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, quinquenio 2003-2007, de la Unidad de Vigilancia de Enfermedades No transmisibles y Estudios, Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública, 2012, la incidencia estimada por los Registros Poblacionales, ubicados en las Regiones de los Ríos, Antofagasta y Bío-Bío, reportan tasas de incidencia que varían entre 32,3, 31,9 y 29,6 casos nuevos por 100.000 mujeres respectivamente.

1.2. Alcance de la guía

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

La guía de cáncer de mama 2015, está dirigida a personas de 15 años y más que presentan:

- a. Factores de riesgo de cáncer de mama, mamografía sospechosa: BI-RADS 4 o 5, ecotomografía sospechosa: BI-RADS 4 o 5 y examen físico de mama compatible con probable patología maligna (PPM).
- b. Cáncer de mama confirmado.

La guía 2015 actualiza e incorpora recomendaciones relacionadas con confirmación diagnóstica, tratamientos, reconstrucción mamaria y seguimiento, mantiene las recomendaciones para la prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica planteadas en la guía de cáncer de mama 2010.

Si bien la guía se considera válida para la gran mayoría de las personas con este tipo de cáncer, ocasionalmente el médico tratante puede identificar casos especiales en los que no sean aplicables las recomendaciones.

Situaciones en las que no es aplicable la guía

Esta guía no incluye recomendaciones para con cáncer de mama en personas menores de 15 años.

No reemplaza el juicio clínico y en su implementación deben considerarse las particularidades locales. La adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía sean debidamente fundamentadas se deban discutir en Comité oncológico de la especialidad (multidisciplinaria), para las decisiones terapéuticas.

Usuarios a los que está dirigida la guía

Esta guía entrega orientaciones a médicos generales, especialistas y equipo multidisciplinario relacionado con la atención de personas con cáncer de mama, estudiantes de pre y post grado del área de salud, autoridades sanitarias y prestadores de salud privada y pública.

Declaración de intención

Esta guía pretende apoyar a los equipos de salud en la toma de decisiones clínicas, fomentando las buenas prácticas con un uso eficiente de los recursos. Para esto, se han definido recomendaciones en base a la mejor evidencia científica disponible.

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente descritas y fundamentadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta Guía clínica tiene por objetivos:

1. Mejorar la pesquisa de cáncer de mama in situ y en estadios I y II
2. Contribuir a reducir mortalidad y mejorar sobrevida de las personas tratadas por cáncer de mama.
3. Proporcionar una base científica y actualizada a los equipos de salud en aspectos relativos a diagnóstico, tratamientos y seguimiento del cáncer de mama.
4. Disminuir la variabilidad en el estudio diagnóstico, tratamientos y seguimiento del cáncer de mama.
5. Diseminar las recomendaciones actualizadas ampliamente en la población con el fin de promover la decisión informada en el manejo del cáncer de mama

Esta guía clínica se complementa con:

- Detección precoz del cáncer de mama: Capsula educativa "Cuando sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar" <http://www.uvirtual.cl>
- Manual "Cuando sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar" <http://www.redcronicas.cl>
- Prevención de mucositis oral en personas con cáncer: [http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20manejo%20lesiones%20mucosa%20oral_%20dic%202014%20\(2\).pdf](http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20manejo%20lesiones%20mucosa%20oral_%20dic%202014%20(2).pdf)

3. RECOMENDACIONES

3.1. Preguntas clínicas

Nº	Preguntas	Versión GPC
PREVENCIÓN PRIMARIA, TAMIZAJE Y SOSPECHA		
1)	¿Qué hábitos saludables han demostrado ser efectivos en la prevención primaria de cáncer de mama?	2010
2)	¿Cuáles son los criterios para definir las mujeres de alto riesgo para cáncer de mama?	2010
3)	¿Cuál es el mejor método de tamizaje para el cáncer de mama?	2010
4)	¿Cuál es la efectividad del Examen Físico de Mama sólo y el auto examen de mama como métodos de tamizaje?	2010
5)	¿A qué grupo de edad dirigir el tamizaje?	2010
6)	¿La mamografía digital es más eficiente que la convencional?	2010
7)	¿Cuál es el mejor método de detección en la mujer embarazada?	2010
8)	¿Cómo asegurar la calidad de los centros donde se realizan mamografías?	2010
9)	¿Cuándo sospechar un cáncer mamario?	2010
DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN		
10)	¿Cuál es el procedimiento de elección para la confirmación de cáncer de mama?	2010
11)	¿Cuál es el aporte de la resonancia mamaria en la evaluación pre operatoria?	2010
12)	¿Qué estudios se recomiendan para la etapificación?	2010
13)	¿Cuál es la efectividad de la biopsia ganglionar bajo ecografía en el estudio del status axilar en cáncer de mama estadios I y II?	2015
14)	¿Condiciones de calidad de los marcadores tumorales de cáncer de mama (CaM)?	2015
15)	¿Cuál es la utilidad de los receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), para el diagnóstico y pronóstico del CaM?	2015
16)	¿Cuál es la utilidad de HER2 y Ki67 para el diagnóstico y pronóstico de CaM?	2015
17)	¿Cuál es la utilidad clínica de la tomografía computada con emisión de positrones (PET/CT) y en qué estadios?	2015
TRATAMIENTOS		
18)	¿Cuál es el beneficio de la radioterapia post cirugía conservadora en mujeres con cáncer de mama ductal in situ?	2015
19)	¿Cuáles son las alternativas terapéuticas para la neoplasia lobulillar in situ?	2015
20)	¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia adyuvante y la latencia post mastectomía en mujeres con cáncer de mama estadios I y II?	2015
21)	¿Cuál es la efectividad de la radioterapia en la cadena mamaria interna en cáncer de mama estadios I y II?	2015
22)	¿Cuál es la latencia y secuencia del tratamiento adyuvante con	2015

	radioterapia y quimioterapia en mujeres con cáncer de mama estadios I y II?		
23)	¿Cuál es la utilidad de la disección axilar más radioterapia en comparación a solo radioterapia en pacientes con linfonodo centinela positivo en cáncer de mama estadios I y II?		2015
24)	¿Cuál es la efectividad de la radioterapia hipofraccionada en comparación con el fraccionamiento estándar en cáncer de mama estadios I y II?		2015
25)	¿Cuál es la efectividad de la radioterapia con intensidad modulada?		2015
26)	¿Cuál es la efectividad de la radioterapia de refuerzo (Boost) en cáncer de mama estadios I y II y localmente avanzado		2015
27)	¿Cuál es la efectividad de la radioterapia parcial (incluye intraoperatoria) en cáncer de mama estadios I y II?		2015
28)	¿Cuál es la efectividad de la terapia sistémica adyuvante para las mujeres con cáncer de mama en estadios I, II, III según receptores hormonales, HER2 y Ki67?		2015
29)	¿Cuál es la efectividad del uso continuado de Tamoxifeno por 10 años en mujeres con cáncer de mama estadios I y II?		2015
30)	¿Puede asociarse el uso concomitante de terapia endocrina y radioterapia?		2015
31)	¿Debe asociarse la supresión ovárica en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama estadios I y II, receptores de estrógenos positivo?		2015
32)	¿En personas HER2 sobreexpresado estadios estadios I, II y III, cuál es la indicación de anti HER2?		2015
33)	¿Cuál es el beneficio de los agentes modificadores del metabolismo óseo en adyuvancia en mujeres con cáncer de mama estadios I y II?		2015
34)	¿Cuáles son los márgenes óptimos quirúrgicos en pacientes con cirugía conservadora en cáncer de mama estadios I y II?		2015
35)	¿Cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora en el cáncer de mama estadios I- II y localmente avanzado?		2015
36)	¿Cuándo debe realizarse el estudio de ganglio centinela en quimioterapia neoadyuvante?		2015
37)	¿Cuál es el beneficio de la resonancia magnética para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado?		2015
38)	¿Cuál es el tratamiento del cáncer inflamatorio?		2015
39)	¿Cuál es la efectividad de la terapia sistémica para las mujeres con cáncer de mama metastásico según receptores hormonales y HER2?		2015
40)	Cuál es la efectividad del bloqueo hormonal en mujeres premenopáusicas con cáncer metastásico?		2015
41)	¿En mujeres con cáncer de mama metastásico cuál es la recomendación para la determinación de receptores hormonales en el tumor primario y/o en la metástasis?		2015
42)	¿Cuál es el beneficio del uso de agentes modificadores de metabolismo óseo en mujeres con cáncer de mama metastásico?		2015
43)	¿Cuál es la efectividad de la cirugía en el manejo locorregional del cáncer		2015

	metastásico?		
44)	¿Cuál es la efectividad de la radioterapia en el manejo locorregional de un paciente con metástasis?		2015
45)	¿Cuál es la utilidad del PET en la evaluación de la respuesta a tratamiento en mujeres con cáncer metastásico?		2015
SEGUIMIENTO			
46)	¿Cuál es la utilidad del Ca 15-3 en la evaluación de la respuesta a tratamiento en mujeres con cáncer metastásico?		2015
47)	¿Cómo debe efectuarse el seguimiento post tratamiento en mujeres con cáncer de mama?		2015
48)	¿Cuál es la efectividad de la resonancia magnética en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama?		2015
49)	¿Cuál es la efectividad de la ecografía en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama?		2015
50)	¿Cuáles son las alternativas de la cirugía reconstructiva mamaria?		2015
51)	¿Cuándo debe realizarse la reconstrucción mamaria post mastectomía en un cáncer de mama y cómo influye la radioterapia y la quimioterapia?		2015
52)	¿Cuáles son los factores que inciden en los resultados de la reconstrucción mamaria?		2015

3.2. Recomendaciones para la prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

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

Síntesis de evidencia

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

Estudios observacionales muestran que niveles moderados y altos de consumo de alcohol se asocian a mayor riesgo de cáncer de mama. La ingesta de alcohol produce un aumento de 7% de riesgo de cáncer de mama por cada 10 grs. de alcohol adicional consumido diariamente⁵.

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

Síntesis de evidencia

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

Factores de Riesgo Mayores:

- Portadores de mutaciones de alta penetrancia en los genes BRCA1 y BRCA2, además de otras mutaciones en otros genes, aún desconocidos.
- Historia familiar. Familiares de 1º o 2º grado con cáncer de mama bilateral; cáncer mamario antes de los 50 años sin mutaciones demostradas; familiares con cáncer de mama en dos generaciones; cáncer de mama y ovario; familiar varón con cáncer de mama. Se recomienda investigar la historia familiar de cáncer en tres generaciones sucesivas.
- Radioterapia de tórax antes de los 30 años de edad por cáncer, usualmente de origen linfático.
- Antecedentes de lesiones histológicas precursoras: hiperplasias atípicas, neoplasia lobulillar *in situ*, atipia plana.
- Antecedente personal de cáncer de mama. En mujeres mayores de 40 años con antecedente personal de cáncer de mama, el riesgo relativo de un nuevo cáncer fluctúa entre 1.7 y 4.5. Si la mujer es menor de 40 años el riesgo relativo se eleva a 8.0
- Densidad mamográfica aumentada (controversial). El aumento de la densidad mamográfica mamaria ha sido identificada como factor de riesgo de cáncer de mama en diferentes publicaciones. Sin embargo, existe controversia con relación a la cuantificación del riesgo según la magnitud de la densidad. Existe necesidad de ensayos clínicos prospectivos para definir el grado de riesgo de cáncer de mama según el tipo o extensión del aumento de densidad mamográfica.

Factores de Riesgo Menores:

- Edad. Como factor aislado es muy importante en el riesgo de cáncer de mama. A mayor edad, mayor riesgo. La incidencia de cáncer de mama a los 80-85 años es 15 veces más alta que a los 30-35 años. En estudios de prevención se considera alto riesgo

a partir de los 60 años¹⁸.

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

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

- Modelo de Gail modificado por Constantino^{19,20,21}.
- Modelo de Claus
- Otros programas computacionales: BRCA-PRO® y CancerGene®.

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

Síntesis de evidencia

La mamografía continua siendo la base del tamizaje de cáncer de mama.

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

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

Las mujeres que participan de un programa de tamizaje tienen más posibilidades de acceder a una cirugía conservadora^{26,27}. El diagnóstico se hace en etapas más favorables por lo que mejora el pronóstico²⁸.

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

Síntesis de evidencia

No se encontraron estudios nacionales de costo-efectividad.

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

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

Síntesis de evidencia

La del US Preventive Services Task Force (USPSTF) en su publicación del 2002, indicó que el tamizaje dirigido a reducir la mortalidad por cáncer de mama, lograba la mayor reducción con mamografía anual o bianual en mujeres de 50 a 69 años. Para las mujeres de 40-49 años, la evidencia del tamizaje es más débil, y el beneficio absoluto de la mamografía es más pequeño, de lo que es para las mujeres mayores²⁹.

La revisión de las recomendaciones del año 2002 del USPSTF, publicadas en New England Journal Annals of Internal Medicine en noviembre 2009 focalizó la actualización de la evidencia en la efectividad del tamizaje con mamografía en diferentes grupos de edad, en especial, en mujeres de 40 a 49 años en las mayores de 70 años. La actualización concluye que el mayor impacto en la reducción de la mortalidad por este cáncer, se logra realizando mamografía cada 2 años en mujeres entre 50 y 74 años. Los estudios en el grupo de 40 a 49 años publicados por separados, no muestran un beneficio claro, pero al combinarlos, tendría algún beneficio, aunque menor, si se considera además los falsos positivos, el sobretratamiento y las consecuencias psicológicas en esas pacientes. Además, indican que la evidencia actual es insuficiente en señalar beneficios adicionales versus los efectos adversos del screening mamográfico en mujeres mayores de 70 años³⁰.

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

Síntesis de evidencia

Un estudio prospectivo³¹ comparó 150 pacientes con lesiones sospechosas, concluye que la mamografía digital mostró mejor calidad de imagen y detección de calcificaciones que la mamografía convencional, pero igual eficiencia diagnóstica.

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

Síntesis de evidencia

Como resulta comprensible, en este tema no se encontraron publicaciones que incluyieran ensayos aleatorizados, trabajos prospectivos, ni tampoco grandes series de pacientes.

A partir del análisis de 11 artículos, revisiones no sistemáticas de la literatura basadas en series de casos, y recomendaciones de expertos, se concluye que el ultrasonido es el método más eficaz en la evaluación mamaria durante el embarazo y lactancia, con una sensibilidad cercana al 100%, frente a 70-90% de la mamografía, cuyo rendimiento decae principalmente por el aumento de densidad que experimenta el tejido mamario³².

La RM con contraste **no tiene indicación** en el estudio de lesiones mamarias durante el embarazo³³.

- **Clasificación mamografías y conducta a seguir**

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

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

8. ¿Cómo asegurar la calidad de los centros donde se realizan mamografías?

Es altamente recomendable que todos los centros donde se realicen mamografías, cumplan con los estándares de acreditación vigentes y con programas de control de calidad¹.

¹ Norma Técnica, calidad de mamografía actualmente en desarrollo, 2015, Ministerio de Salud.

9. ¿Cuándo sospechar un cáncer mamario?

Definición de casos sospechosos:

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

Derivación de casos sospechosos:

Todos los casos sospechosos, deben ser derivados al especialista en mama sea de la Unidad de Patología Mamaria (UPM) de la red pública como de la red de atención por especialista en la red privada.

Cuando la derivación de una persona con sospecha clínica de probable patología maligna (PPM) sea sin mamografía, ésta debe solicitarse en el nivel de la especialidad (ver Norma Técnica Medico administrativa del GES).

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

3.3. Diagnóstico y Estadificación

Recomendaciones para la confirmación diagnóstica y estadificación

10. ¿Cuál es el procedimiento de elección para la confirmación de cáncer de mama?

Síntesis de evidencia

El diagnóstico de cáncer de mama se confirma con el informe **histológico positivo**.

Es recomendable revisar que el informe contenga todos los elementos indicados en el documento "*Actualizaciones en Diagnóstico Patológico en Cáncer de Mama*" (ver Link: http://www.mastologia.cl/consensosyguia/cnsns_2010/5.pdf)

La biopsia percutánea mamaria es aceptada y utilizada en forma universal como el método de elección para la confirmación diagnóstica³⁴. Dependiendo de la presentación clínica y/o imagenológica de la enfermedad, las opciones de biopsia son:

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

Excepcionalmente, en casos de descarga por pezón, podría indicarse citología.

Las pacientes que hayan sido derivadas sin mamografía, se les debe realizar este examen. Una proporción de ellos requerirán además de ecotomografía mamaria y/o proyecciones mamográficas adicionales previo a la biopsia.

Las determinaciones de receptores hormonales de estrógenos, de progesterona y de c-erb-2 con técnica inmunohistoquímica, pudieran realizarse en la muestra obtenida por punción en los casos cuyo tratamiento primario no sea la cirugía.

11. ¿Cuál es el aporte de la resonancia mamaria en la evaluación pre operatoria?

Síntesis de evidencia

Una revisión sistemática y meta análisis de 19 estudios que evalúan la resonancia para la detección de multifocalidad y multicentricidad no visible en exámenes convencionales, muestra que la resonancia detecta más cáncer en 16% de las pacientes (Houssami, 2008).

Algunas investigaciones indican que la resonancia mamaria pre quirúrgica es de mayor utilidad en algunos subgrupos, como es el caso de la histología del carcinoma lobulillar infiltrante. En una revisión sistemática, que incluyó 18 estudios, con un número de 450 pacientes, se demostró que los carcinomas lobulillares presentaron con mayor frecuencia multifocalidad y multicéntrica (32% focos adicionales) y presentaron más a menudo cánceres contralaterales, aproximadamente en un 7% de las pacientes. La resonancia cambió la conducta quirúrgica en un 28,3% del total de los casos (IC 95%: 20 a 39), siendo esta correcta en un 88% de las veces (IC 95%: 75 a 95) basándose en la anatomía-patológica (Mann, 2008).

En cuanto a la sensibilidad de la resonancia para detección de multifocalidad y multicentricidad en relación al patrón mamario mamográfico, hay un trabajo multicéntrico y prospectivo que muestra que la detección de cáncer en los subgrupos de mama con patrón de densidades dispersas, heterogéneamente densas y extremadamente densas, fue significativamente mayor en comparación con la de la mamografía (81% versus 60%) lo que no sucedió en los patrones adiposos (Sardanelli, 2004). Sin embargo, otro estudio retrospectivo que no mostró diferencia significativa en el cambio del manejo quirúrgico, al separar por tipo de patrón mamario (Braun, 2008).

12. ¿Qué estudios se recomiendan para la estadificación?

Síntesis de evidencia

Los estudios de extensión con radiografía de tórax y/o TC de tórax, ecografía de abdomen y pelvis y/o TC de abdomen y pelvis, cintígrama óseo y resonancia (cuando el TC es dudoso), están recomendados en pacientes con cáncer localmente avanzado y en pacientes con signos o síntomas de sospecha de compromiso sistémico, como dolor óseo, elevación de las fosfatas alcalinas, alteración de pruebas hepáticas. Estos estudios no están indicados

en pacientes en estadio I y II asintomáticos³⁵, en estos casos la persona debe ser informada por el médico especialista en mama del resultado de su biopsia, estatus RE, RP y HER2, de la solicitud de FISH, de la evaluación del comité oncológico con los tratamientos y secuencia a seguir.

No se recomienda el uso de PET o PET/CT en la estadificación de pacientes en etapa I o II, por la alta tasa de falsos negativos en la detección de lesiones de menores de 1 centímetro o de bajo grado y la baja sensibilidad en la detección de metástasis axilares; además, estas pacientes tienen una baja probabilidad de tener enfermedad metastásica, con una alta tasa de falsos positivos^{36,37}.

La determinación del examen de FISH se efectúa siempre en caso que el HER-2 se informe positivo (2+ y 3+).

Una vez confirmado el diagnóstico y la estadificación, la paciente debe ser presentada por médico tratante a comité oncológico multidisciplinario, integrado por especialistas, patólogo, oncólogo médico, radioterapeuta y otros especialistas de ser necesario. Este comité debe evaluar antecedentes, confirmar o re definir estadificación, plantear el tratamiento y su secuencia.

Recomendaciones	
Confirmar diagnóstico de cáncer de mama con informe histológico con biopsia percutánea como primera elección.	B
Considerar la indicación de resonancia mamaria en sub grupos específicos de personas: con mamas densas y extremadamente densas e histología lobulillar.	A
Realizar exámenes para estudio de extensión en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o con sospecha de compromiso sistémico.	B
Realizar determinación FISH siempre en casos con Her-2 positivos (2+) y (3+).	A

13. ¿Cuál es la efectividad de la biopsia ganglionar bajo ecografía en el estudio del status axilar en cáncer de mama estadios I y II?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

La visualización de ganglios linfáticos a través de ecografía fue posible en 8 estudios de casos. Esta proporción tuvo una media de 76% y una mediana de 81% con una amplia variación dentro de un rango de 35% a 99%(1, 2, 3) **Nivel de evidencia 3.**

Un metanálisis (4) **Nivel de evidencia 1** que incluyó 16 series de casos que usaron ecografía al combinar ganglios tanto palpables como no palpables con sospecha de compromiso según tamaño mayor a 5mm la sensibilidad fue de 69,2% y la especificidad de 75,2%. Cuando los ganglios fueron sospechosos basados en su morfología, la sensibilidad fue de 71% y la especificidad de 86,2%. La especificidad no tuvo variaciones importantes; entre 55,6% a 97,3% cuando se usó el criterio de tamaño mayor de 5mm, y entre 88,4% a 98,1% cuando se usó el criterio morfológico. Al incluir solo pacientes susceptibles de tener muestra para patología obtenida por ecografía, la sensibilidad acumulada fue de 75% y la especificidad acumulada fue de 98.3%.(1)

Los resultados de la ecografía reportan una sensibilidad media de 62%, una media de especificidad de 87%, un valor predictivo positivo de 86% y un valor predictivo negativo de 71% (2,5, 6) **Nivel de evidencia 3.** Adicionar doppler color informó una sensibilidad media de 65%, una especificidad media de 89%, un valor predictivo positivo de 78% y un valor predictivo negativo de 81% (7,8,9,10) **Nivel de evidencia 3(1)**

La media de sensibilidad con la estadificación con biopsia por aspiración con aguja fina es de 43%, la especificidad media de 100%, un VPP de 99% y un VPN de 72% (5), (11)(3)(6)(12)(13) **Nivel de evidencia 3.**

Dos estudios (14),(15) **Nivel de evidencia 3,** informan una sensibilidad total del 96% y una especificidad del 93% y un aumento de la sensibilidad desde T1 (35%) hasta T3/T4 (78%) y una especificidad desde T1 (96%) hasta T3/T4 (100%), respectivamente. La probabilidad de que el resultado de una biopsia con aguja fina de un ganglio linfático sea positiva fue asociada al estado tumoral Con relación a la biopsia con aguja fina de ganglios axilares guiada por ecografía, otro estudio informó que 40 (70%) de las pacientes no se les sumo un paso adicional de la biopsia de ganglio centinela, mientras que otro estudio(15) informó que 79 (47%) de pacientes con biopsias con resultado positivo no fueron sometidas a biopsia de ganglio centinela. (1)

Recomendación C

Se recomienda practicar estudio mediante aspiración con aguja fina o biopsia core, si ecografía mamaria muestra evidencias de ganglios linfáticos morfológicamente anormales y clínicamente negativos.

14. ¿Condiciones de calidad de los marcadores Tumorales?

Síntesis de evidencia

Los marcadores tumorales cada día cobran mayor importancia en el diagnóstico, pronóstico y elección del tratamiento complementario de los pacientes con cáncer. Para la determinación de estos marcadores es necesario contar con muestras histológicas de calidad y técnicas de apoyo seguras para la toma de decisiones de los profesionales tratantes. Muestras de calidad deficiente pueden ser causa de la falta de acceso a un tratamiento complementario de elección para la paciente.

Recomendación C

Con el fin de obtener marcadores tumorales para cáncer de mama que sean confiables y de alta precisión se debe adoptar técnica estandarizada para procesar las muestras histológicas y las técnicas de apoyo respectivas.

Ver Indicaciones para asegurar la calidad de la muestra histológica y marcadores tumorales en Anexo 3.

15. ¿Cuál es la utilidad de los receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) para el diagnóstico y pronóstico de cáncer de mama (CaM)?

Síntesis de evidencia

El Grupo elaborador de la guía basa sus recomendaciones en los resultados del panel de expertos ASCO-CAP (American Society of Clinical Oncology - College of American Pathologists) 2010. (16) **Nivel de Evidencia 4.** Los tumores con una concentración elevada de receptores de estrógenos (ER+) y/o de progesterona (PR+) presentan mejor pronóstico que los tumores que carecen de receptores de estrógenos (ER-) y/o de receptores de progesterona (PR-). Las células del cáncer de mama que tienen estos receptores dependen de las hormonas estrógeno y/o progesterona para su proliferación. La presencia de estos receptores ayuda a determinar tanto el riesgo de recurrencia de la paciente como el tipo de tratamiento que es más probable que reduzca el riesgo de recurrencia. Aproximadamente del 75 % al 80 % de los casos de cáncer de mama presentan receptores de estrógeno y/o progesterona.

Recomendación C

El estado de receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) debe determinarse en todos los cánceres invasores e In Situ de mama recientemente diagnosticados.

Para pacientes con múltiples tumores sincrónicos debe hacerse la prueba en al menos un tumor, de preferencia el de mayor tamaño.

16. ¿Cuál es la utilidad de HER2 y Ki67 para el diagnóstico y pronóstico de CaM?

Síntesis de evidencia

ASCO/CAP publican en 2013 una actualización de la Guía de Recomendaciones para la prueba de HER2. (17)

Este Comité recomienda que HER2 se determine en todo cáncer invasor de mama en base de resultados negativo, equívoco, o positivo. **Nivel de evidencia 4**

Recomienda que la determinación de HER2 por inmunohistoquímica (IHQ) e Inmunofluorescencia in situ (FISH) sea realizada en laboratorios acreditados según los mejores estándares de calidad incluyendo la evaluación de las competencias de los patólogos. En estas condiciones los resultados equívocos (2+) deben ser corroborados por FISH (18)(19) **Nivel de evidencia 4**

En nuestra realidad aún no hay acreditación de laboratorios de Anatomía Patológica ni evaluación de las competencias de patólogos. En los centros de Referencias Nacionales para la técnica de FISH se ha detectado un alto porcentaje de falsos positivos 3+ y rechazos de solicitudes en carcinoma in situ y microinvasión (20).

El panel de expertos "International Ki67 in Breast Cancer Working Group", en 2010 revisó el estado del arte de Ki 67 para la clasificación molecular del CaM, concluyendo que aún no hay acuerdo en la utilidad clínica de Ki67 y que existe discordancia en los niveles de variabilidad y heterogeneidad en la validación de métodos para su evaluación. En consecuencia su rol en el tratamiento se mantiene incierto. (21)**Nivel de evidencia 4**

Sin embargo el Consenso Internacional de expertos sobre tratamiento en Cáncer de Mama St. Gallen 2013,(22) reconoce grandes avances en la caracterización de los subtipos moleculares en el cáncer de mama con entidades de significancia clínica para el tratamiento: Lúminal A, lúminal B, HER2 positivo y triple negativo.

La mayoría del grupo aceptó que la distinción entre Lúminal A y Lúminal B podría hacerse con la combinación de ER, PgR, HER2 y Ki67 y que la combinación de estas 4

inmunohistoquímicas se aproximaba a los resultados de los exámenes de expresión génicas (como Oncotype). El grupo hizo hincapié que la estandarización del Ki67 no estaba definida, que debía realizarse en laboratorios que participan en programas de aseguramiento de la calidad y la mayoría votó que el umbral ≥ 20 es claramente indicativo de un alto índice proliferativo. Los subtipos moleculares, deben influir en la indicación de quimioterapia.

Recomendación C

El estado de HER2 debe determinarse por inmunohistoquímica (IHQ) en todos los cánceres invasores.

Recomendación C

Todos los cánceres invasores con IHQ HER2 positivos (3+), como los equívocos (2+) deben corroborarse mediante FISH.

Recomendación C

El Ki 67 puede realizarse para definir subgrupos moleculares como parte de un panel con biomarcadores como RE, RP y HER2 en carcinoma infiltrante.

17. ¿Cuál es la utilidad clínica de la tomografía computada con emisión de positrones (PET/CT) y en qué estadios?

Síntesis de evidencia

Cuatro Guias Clínicas (23),(24),(25),(26) **Nivel de evidencia 4** recomiendan que el PET/CT sea utilizado para realizar nuevos diagnósticos de metástasis en pacientes con cáncer de mama en quienes tienen imágenes sospechosas pero no tienen el diagnóstico de enfermedad metastásica. Puede estar recomendado el PET scan para la confirmación diagnóstica de metástasis óseas, que tiene una especificidad mayor que la cintigrafía ósea. Propone además que el PET Scan no está indicado para el diagnóstico de cáncer de mama, estadio axilar ni para el seguimiento, sin embargo puede ser usado para la evaluación de la enfermedad metastásica.

Un estudio transversal que incluyó 183 pacientes evaluó la exactitud diagnóstica entre el FDG-PET/CT y ultrasonografía axilar en la detección de la metástasis primaria en linfonodo axilar en pacientes con cáncer operable. Al evaluar la exactitud diagnóstica del FDG-PET/CT se demostró que es casi igual a la ultrasonografía axilar en términos de sensibilidad (64,4%

vs 54,2%), especificidad (94,4% frente a 99,2%) y la precisión global (84,7% frente a 84,7%). Sin embargo, el autor concluyó que teniendo en cuenta la sensibilidad limitada, la alta exposición a la radiación por FDG-PET/CT y los costos derivados del examen, la ultrasonografía axilar es una herramienta costoefectiva (27), **Nivel de evidencia 3.**

Un estudio prospectivo que incluyó 80 pacientes demostró que la sensibilidad, valor predictivo positivo y la exactitud del FDG-PET para la detección de la metástasis del linfonodo axilar fue de 44%, 89% y 72% respectivamente. Se concluyó que la FDG-PET no puede sustituir la estadificación histológica utilizando linfonodo centinela en pacientes con cáncer de mama.(28), **Nivel de evidencia 2.**

Un estudio retrospectivo que incluyó 90 pacientes reportó que la tasa de detección positiva de FDG-PET/CT fue insuficiente para determinar la indicación de la biopsia del nódulo centinela (sensibilidad 45%, especificidad 92%, valor predictivo positivo 72% y valor predictivo negativo 81%) (29). **Nivel de evidencia 3.**

Otro estudio retrospectivo que incluyó 46 pacientes evaluó el rol del PET/CT el estadio tumoral y la recurrencia de la enfermedad. El estudio demostró que la exactitud diagnóstica para la recurrencia tumoral del PET/CT fue 83% cuando se consideró por pacientes y 96% cuando se consideró la evaluación por mama. Concluyó que el PET/CT es superior al CT tanto en el diagnóstico de la recurrencia y como para la definición de la extensión de la enfermedad(30), **Nivel de evidencia 3.**

Un estudio comparativo que incluyó 34 pacientes con aumento en los marcadores tumorales demostró que la combinación PET/CT fue superior al PET o al CT solo. Tuvo una sensibilidad del 92% y una especificidad del 78%, el PET tuvo una sensibilidad del 88% y una especificidad del 78% y la combinación PET/CT la sensibilidad fue de 96% y especificidad del 89% (31), **Nivel de evidencia 3.**

El PET/CT fue superior al compararlo con imágenes convencionales para la detección de las metástasis a distancia. Aunque el FDG-PET y CT proveen una exactitud diagnóstica similar. Este estudio demostró que en las imágenes convencionales la sensibilidad fue un 43% y la especificidad de 98%, el CT tuvo una sensibilidad del 83% y una especificidad del 85% y el FDG-PET tuvo una sensibilidad del 87% y una especificidad del 83% (32), **Nivel de evidencia 3.**

Un estudio que incluyó 271 mujeres con cáncer de mama primario confirmado con biopsia en el que se buscó probar la eficacia del FDG-PET en la detección del tumor primario, linfonodo axilar y metástasis a distancia, se encontró que había variación en la exactitud diagnóstica basada en el tamaño del tumor. La sensibilidad aumentó con el aumento del tamaño del tumor T1a 53%, T1b 63%, T1c 80% and T2 y T3 92%. Para la metástasis en los nódulos linfáticos axilares la sensibilidad fue de 41% en pN1, 67% en pN2 y 100% en pN3, mientras que la especificidad fue de 89% para el estadio pNO. El estudio concluyó que FDG-

PET podría detectar nódulos linfáticos axilares en con metástasis en estadio (33), **Nivel de evidencia 3**

Recomendación C

La tomografía computada con emisión de positrones (PET o PET/CT) no se recomienda como examen de rutina para la estadificación del cáncer de mama. Puede ser utilizado en pacientes seleccionados con sospecha de metástasis.

4. TRATAMIENTOS

4.1. Recomendaciones para los tratamientos

CÁNCER DE MAMA IN SITU

El carcinoma ductal in situ (CDIS) de la mama es la proliferación de células epiteliales ductales malignas, las cuales no han sobrepasado la membrana basal. Se considera un grupo de lesiones heterogéneo con una capacidad diversa de progresar a carcinoma invasivo y un rango amplio de opciones de tratamiento.⁽¹⁾

A. DUCTAL IN SITU

18. ¿Cuál es el beneficio de la radioterapia post cirugía conservadora en mujeres con cáncer de mama ductal in situ (CDIS)?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

Cuatro ensayos clínicos incluidos en una revisión sistemática de Goodwin et al 2009 (1)(34)

Nivel de evidencia 1 en que analizaron un total de 3.920 mujeres el meta análisis demostró el beneficio de la radioterapia en mujeres con cáncer de mama ductal in situ con una reducción del riesgo de recaídas ipsilateral de 51% HR 0.49 (IC 95% 0.41-0.58, p< 0.00001); por cada 9 mujeres tratadas con radioterapia se evita una recurrencia local.

Solo dos de los cuatro estudios, (35) y(36) analizados en la revisión antes mencionada, fueron agrupados para informar los desenlaces de recurrencia ipsilateral tanto invasiva como CDIS. Ambos agruparon un total de 1843 pacientes en que se reportó una reducción de las recurrencias invasivas del 50%, HR 0.50 (IC 95% 0.32- 0.76, p=0.001) y una reducción de la recurrencia ipsilateral de CDIS del 39%, HR 0.61 (IC 95% 0.39- 0.95, p=0.03). La radioterapia fue beneficiosa en todos los análisis de subgrupo: márgenes libres versus márgenes comprometidos, mayores de 50 años versus menores de 50 años y comedonecrosis presente versus comedonecrosis ausente. No se reportó seguridad a largo plazo, sin embargo con la información disponible no se evidenció exceso de muertes atribuibles a la radioterapia por enfermedad vascular, toxicidad pulmonar o cánceres secundarios. Los estudios clínicos aleatorizados (36),(37) y (35), **Nivel de evidencia 1**, no mostraron diferencias en la sobrevida en mujeres que recibieron radioterapia comparadas con las que recibieron cirugía conservadora sin radioterapia.

Los estudios ensayos clínicos (36),(37)y(35) **Nivel de evidencia 1** no reportaron diferencias significativas en la sobrevida de las mujeres que recibieron radioterapia en comparación con aquellas manejadas con cirugía conservadora sin radioterapia.

Una actualización posterior del ensayo clínico NSABP B-17 realizada en el año 2011 con un tiempo promedio de seguimiento de 17 años(38) **Nivel de evidencia 1** los resultados fueron consistentes con los encontrados anteriormente respecto a la reducción del riesgo de eventos invasivos ipsilateral del 52% HR 0.48 (IC 95% 0.33-0.69 p<0.01) y recaídas ipsilateral de CDIS del 47% HR 0.53 (IC95% 0.35-0.80)

Por otro lado se realizó una actualización del estudio UKCCCR (35) **Nivel de evidencia 1** incorporado en el estudio UK/ANZ DCIS trial (39), **Nivel de evidencia 1** que describe un seguimiento de 12.7 años y en el que se confirma el beneficio en la reducción de eventos invasivos ipsilateral HR 0.32 (IC 95% 0.19-0.56,p<0.00001) y reducción del CDIS ipsilateral HR 0.38 (IC 95% 0.22-0.63, p<0.00001). El estudio no reportó efecto de la radioterapia en el cáncer de mama contralateral HR 0.84 (IC 95% 0.45-1.58, p=06). El estudio informa además los beneficios del tamoxifeno en la reducción local y contralateral de recidivas de cáncer de mama DCIS tratadas por escisión local completa.

Un metanálisis(40) **Nivel de evidencia 1**, uso los mismos estudios mencionados en la revisión sistemática de Goodwin pero analiza 3.729 pacientes con un seguimiento a 10 años (1879 pacientes con radioterapia y 1851 pacientes con cirugía conservadora sin radioterapia) la reducción absoluta del riesgo es de 15,2% para eventos ipsilateral invasivos y CDIS (12,9% versus 28,1%, p<0.00001) este beneficio fue independiente de la edad del diagnóstico , extensión de la cirugía conservadora de la mama, uso de tamoxifeno, estados de los márgenes quirúrgicos, grado tumoral presencia de comedonecrosis, arquitectura o tamaño tumoral. Respecto a la mortalidad después de 10 años de seguimiento no se hicieron evidentes efectos significativos por el uso de radioterapia o mortalidad por cualquier causa. En mujeres mayores de 50 años el beneficio fue mayor respecto a las menores de 50 años p<0.004. Al realizar análisis por subgrupos (291 pacientes) en pacientes con márgenes negativos y tumores pequeños de bajo grado se informó el beneficio de la radioterapia con una reducción absoluta del riesgo de recaídas de eventos ipsilateral de 18% (12.1% vs 30.1% p 0.002).

En un estudio de seguimiento (41) y que corresponde a una actualización de la publicación del año 2003(42) **Nivel de evidencia 4** realizó ajustes al índice pronóstico de Van Nuys considerando 949 pacientes tratadas con cirugía conservadora de la mama. El índice pronóstico considera 5 variables: tamaño tumoral, márgenes, clase de tumor, necrosis y edad del paciente. Este estudio se recomienda resección quirúrgica sin radioterapia para mujeres con puntajes entre 4 y 6 y en mujeres con 7 puntos pero con márgenes \geq de 3mm (tasas de recurrencia a 12 años menores del 20%). Sin embargo esto debe ser validado por estudios experimentales. En dos guías de práctica clínica(43)(44), **Nivel de evidencia 4**, se propone que aquellas mujeres con estos 4 factores: lesiones tumorales pequeñas (<2mm), márgenes quirúrgicos ampliamente libre de tumor (\geq 1cm), bajo grado nuclear y la ausencia de necrosis, tendrían reducciones muy pequeñas en el riesgo absoluto de recaída cuando se les indica radioterapia y podrían tener beneficio solo con cirugía conservadora de la mama con un bajo

riesgo de recurrencia entre el 4 y 10%. En metanálisis no se han identificado subgrupos de mujeres que no se beneficien de la radioterapia adyuvante (34) **Nivel de evidencia 1** (45), **Nivel de evidencia 4.**

En un estudio aleatorizado(35), **Nivel de evidencia 1** informa que la radioterapia puede ser recomendada para pacientes con carcinoma ductal tratadas por escisión local completa; existe pequeña evidencia para la administración de tamoxifeno en este grupo de mujeres.

En un estudio de cohorte retrospectiva (46), **Nivel de evidencia 3**, en que se revisaron las fichas clínica de mujeres con cáncer de mama ductal in situ con cirugía conservadora de mama recibiendo radioterapia hipofraccionada en la mama completa (Canadá), entre los años 2003 y 2010, 440 pacientes con cáncer de mama ductal con cirugía de mama conservadora recibieron radioterapia hipofraccionada de la mama completa en 16 fracciones para una mediana total de dosis de 42.5Gy. En 312 pacientes (71%) los receptores de estrógenos fueron positivos y en 63 mujeres un (14%) negativo. La media de la dosis de boost fue 10Gy entregada en 4 fracciones. A 141 se les entregó terapia hormonal en base a tamoxifeno y a 19, inhibidores de aromatasa. El seguimiento fue de 4.4 años, 14 tuvieron recaída ipsilateral, con sobrevida libre de recurrencia del 97% a los 5 años. Márgenes quirúrgico positivos, alto grado nuclear en menores de 50 años y en mujeres premenopáusicas hubo asociación estadísticamente significativa con un aumento de la recurrencia local. El status del receptor hormonal, el uso de hormonoterapia adyuvante y la administración adicional de un boost de radioterapia no tienen un impacto sobre el control local en la cohorte estudiada. En el análisis multivariable, los márgenes positivos, el status premenopáusico y grado nuclear 3 del tumor tuvieron significación estadística empeorando la tasa de control local.

Múltiples series de distinta índole (cohorte retrospectiva, revisiones no sistemáticas, opiniones de expertos, etc.) no han logrado establecer, utilizando los factores de riesgo clásicos (edad, márgenes quirúrgicos, grado histológico, tamaño tumoral, etc.) grupos de bajo riesgo de RL en los que se podría omitir la RT adyuvante.

Recomendación A

Se recomienda radioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) posterior a la cirugía conservadora de mama (con verificación de bordes libres de tumor) y discutir previamente con los pacientes los potenciales beneficios y riesgos.

B. LOBULILLAR IN SITU

19. ¿Cuáles son las alternativas terapéuticas para la neoplasia lobulillar in situ (NL CIS)?

Síntesis de evidencia⁽⁴⁷⁾

Actualmente se considera al cáncer lobulillar in situ como un marcador de riesgo de aparición de cáncer de mama invasor (47). El riesgo global de tener cáncer de mama es de un 21% a los 15 años, tanto en forma de carcinoma lobulillar infiltrante como ductal infiltrante. Esta guía hace referencia al estudio realizado en 99 pacientes con carcinoma lobulillar in situ (LCIS) de mama, no tratadas con mastectomía, 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 diagnosticaron 39 carcinomas invasores de mama, además de los NLIS originales, en un total de 32 pacientes. El 50% de los carcinomas se presentaron en la misma mama y el otro 50% en la mama contralateral. La tasa de riesgo para carcinoma infiltrante aumentó, según se incrementó la duración del seguimiento y al aumentar la edad. Los datos del estudio fueron comparados con datos de la población general, la frecuencia de carcinoma infiltrante de mama fue nueve veces mayor de lo esperado. Las muertes debido a carcinoma de mama fueron 11 veces más frecuentes que lo esperado.

Un ensayo clínico aleatorizado incluido en una guía de práctica clínica (47)(48), **Nivel de evidencia 1**, incluyó 13,388 mujeres con riesgo alto de cáncer de mama, que fueron aleatorizadas para recibir tratamiento con placebo o con tamoxifeno (20 mg/día) por cinco año. El seguimiento fue de 69 meses, el número de eventos fue 43 versus 22 por 1000 mujeres en los grupos de placebo y tamoxifeno, respectivamente. La reducción del riesgo fue para todos los grupos de edad, 44% en mujeres de 49 años y menores, de 51% en las mujeres entre 50 y 59 años de edad, y de 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. 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% ($p<0.002$). Este fármaco reduce la ocurrencia de tumores RE+ en 69%, no hubo tanta reducción en tumores RE-negativos.

Ninguna de las opciones recomendadas actualmente como terapia del carcinoma lobulillar in situ es completamente satisfactoria. El seguimiento sin cirugía adicional debe ser considerado aún como un procedimiento de investigación. Esta recomendación debe realizarse sólo si el médico y la paciente están preparados para aceptar la responsabilidad de una supervisión de por vida.

En un ensayo clínico se evaluó la eficacia y seguridad del anastrazol, inhibidor de la aromatasa, en la prevención del cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas de alto

riesgo. Los criterios de inclusión fueron pacientes entre 40 a 70 años pertenecientes a 18 países, 1.920 mujeres fueron asignadas al azar para recibir anastrazol y 1944 con el placebo, tras una mediana de seguimiento de 5.0 años (IQR 3 · 0-7 · 1). El estudio informó que el anastrazol reduce eficazmente la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo. Nivel de Evidencia 1.(49)

Recomendación C

En mujeres con factores de alto riesgo de cáncer de mama, incluyendo historia de neoplasia lobulillar in situ o hiperplasia atípica, se recomienda la administración de tamoxifeno durante un período de cinco años, ya que es efectivo en disminuir el riesgo de cáncer de mama invasor y recurrencia de tumores RE positivos.

CÁNCER DE MAMA ESTADIOS I - II Y III, (LOCALMENTE AVANZADO)

Según el National Cancer Institute corresponde a Cáncer de mama que no se ha diseminado más allá de la mama o los ganglios linfáticos de la axila. Incluye el carcinoma ductal in situ y los cánceres de mama en estadios I, IIA, IIB y IIIA.

20. ¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia adyuvante y latencia post mastectomía mujeres con cáncer de mama estadio I y II?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

La presencia de ganglios axilares positivos es uno de los mayores determinantes de riesgo de recurrencia local, sin embargo existen otros factores que aumentan el riesgo en ausencia de ganglios positivos, entre ellos, la invasión linfovascular, el grado tumoral, el tamaño tumoral, la edad menor de 50 años o la pre menopausia, las márgenes cercanas o positivas, son todos factores que se asocian fuertemente al riesgo de recurrencia local. Los casos de cáncer estadio I y II con mastectomía y ganglios negativos pero sin factores de riesgo, presentan un riesgo aproximado de recurrencia 5% o menos. El riesgo de recurrencia aumenta a 15% o más ante la presencia de dos o más factores de riesgo(50), **Nivel de evidencia 1.**

El uso de la radioterapia posterior a la mastectomía ha demostrado una reducción importante en el riesgo de recurrencia locorregional (50); (51), **Nivel de evidencia 3;** (52),**Nivel de evidencia 1.** A finales de los años noventa se demostró también un beneficio en la sobrevida global en pacientes de alto riesgo. En el estudio Danés(52) de radioterapia

postmastectomía en pacientes premenopáusicas tratadas con CMF (ciclofosfamida, Metotrexato y 5 flúor-uracilo) adyuvante se informó una reducción en la recurrencia locorregional (9% versus 32%, p<0,001) y una mejoría en la sobrevida global a 10 años (54% versus 45%, p<0,001). El estudio Danés, evaluando la radioterapia post-mastectomía en mujeres post-menopáusicas manejadas durante un año con tamoxifeno adyuvante, igualmente informó reducciones similares en la tasa de recurrencia locorregional (8% versus 35%, p<0,001) y una mejor sobrevida global a 10 años (45% versus 36% p = 0,03) (51) **Nivel de evidencia 3** (52).

Un meta-análisis (53), **Nivel de evidencia 1**, demostró que en pacientes con ganglios positivos, la radioterapia post-mastectomía tiene un beneficio en la sobrevida específica por cáncer del 5.4% y en la sobrevida global de 4.4% luego de 15 años. El beneficio en la sobrevida fue mayor (6.2%) en pacientes con cuatro o más ganglios positivos, y su tasa de recurrencia local a 5 años se redujo de 40.6% a 12.9% (203). Este metanálisis también informó que los pacientes con 1 a 3 ganglios positivos experimentaron una reducción absoluta en la mortalidad por cáncer de mama de 4.4% transcurridos 15 años. La tasa de recurrencia local se redujo de 24.3% a 5.3%. En un análisis de subgrupos del Danish Breast Cancer Study Group, la sobrevida luego de 15 años fue de 9% (21% comparado con 12%) para pacientes con cuatro o más ganglios positivos, parecida a la obtenida en pacientes con uno a tres ganglios (57% comparado con 48%). El análisis a 20 años del estudio de British Columbia informó resultados similares(54), **Nivel de evidencia 4**.

La radioterapia post-mastectomía en pacientes con ganglios negativos fue evaluada en el metanálisis del EBCTCG analizando 1428 pacientes con ganglios negativos, informó una reducción en el riesgo de recurrencia locorregional de 6.3% a 2.3% a 5 años, y de 8% a 3.1% a 10 años, con el uso de radioterapia (RR 0.41). La mortalidad por cáncer de mama fue mayor en el grupo de radioterapia (12.5% comparado con 11.3% a 5 años y 22.3% comparado a 20.8% a 10 años y 31.3% comparado con 27.7% a 15 años con p=0.01). Dentro de este estudio se realizó un meta-análisis con 3 estudios aleatorizados informando una reducción en el riesgo de recurrencia locorregional de 83%, IC 95% 0.09- 0.33 p < 0.00001) y de 14% en el riesgo de muerte, no estadísticamente significativo (IC 95% 0.69-1.06 p=0.16).

En un metanálisis de 2009, (50), la radioterapia adyuvante post mastectomía en pacientes con ganglios negativos y dos o más factores de riesgo reduce el riesgo de recurrencia en un 83% ($P < 0.00001$) y mejora la sobrevida en un 14% ($P = 0.16$).

Ensayos clínicos no aleatorizados informan una tasa total de recurrencia locorregional de 2% al 14% sin radioterapia y de 3% a 12% con radioterapia para los cánceres de mama EI y EII, con ganglios negativos (50).

Varias guías de práctica clínica recomiendan radioterapia adyuvante a la pared del tórax en cáncer de mama invasivo estadio I y II con mastectomía y alto riesgo de recurrencia local, lo

que incluye pacientes con cuatro o más ganglios positivos, tumores mayores a 5 cm, tumores T4 ó márgenes de resección comprometidas. La radioterapia post mastectomía debería ser considerada en pacientes con cáncer de mama invasivo estadio I y II con riesgo intermedio de recurrencia local. Factores de riesgo intermedio son pacientes con uno a tres ganglios involucrados, invasión linfovascular, grado 3 de diferenciación, receptores hormonales negativos, invasión linfovascular y menores de 40 años (55), (56), **Nivel de evidencia 4**.

La evidencia de la radioterapia post mastectomía en mayores de 70 años es limitada y su beneficio no ha sido probado. Sin embargo, en una evaluación retrospectiva de la base de datos del SEER en Estados Unidos con este grupo de pacientes, fue descrito un beneficio en la sobrevida cuando el riesgo de recurrencia local fue alto (T3/4, N2/3). (55).

National Collaborating Centre for Cancer (54), recomienda no ofrecer radioterapia luego de mastectomía a pacientes con cáncer de mama invasivo estadio I y II con bajo riesgo de recurrencia local (como son la mayoría de pacientes con ganglios negativos).

Recomendación B

Se recomienda la radioterapia adyuvante post mastectomía en mujeres con cáncer de mama estadios I - II, y localmente avanzado bajo las siguientes condiciones:

- Ganglio macroscópicamente positivo
- Ganglio negativo con dos o más de los siguientes factores de riesgo:
- Tumor >5cm, T4, borde cercano, invasión linfovascular, <40años, receptor estrógenos negativo, grado 3 de diferenciación.

Los casos especiales deben discutirse en comité.

21. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la radioterapia en la cadena mamaria interna en cáncer de mama estadios I y II?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾⁽⁴⁷⁾

Existe evidencia contradictoria(1) acerca del efecto de la radioterapia sobre la cadena mamaria interna, un ensayo clínico no informa diferencias en las tasas de recurrencia local y a distancia, aunque con un tiempo corto de seguimiento (2.7 años). Una revisión sistemática (57), **Nivel de evidencia 1** no obtuvo resultados contundentes a favor del beneficio de la radioterapia a la cadena mamaria interna en la recurrencia local. Un estudio informó un beneficio en la radioterapia sobre la cadena mamaria interna en términos de **sobrevida global** sólo en el subgrupo de tumores mediales (sobrevida a 10 años de 58% para el grupo con tratamiento a la cadena mamaria interna comparada con 48% para el grupo no tratado, p=0,05), mientras que en otro estudio (58), **Nivel de evidencia 3**, no se detectaron diferencias en sobrevida global (72% para el grupo tratado comparado con 84% en el grupo

no tratado, o sobrevida libre de enfermedad a distancia (64% para el grupo de tratado versus 82% para el grupo no tratado, la diferencia no fue estadísticamente significativa). Un estudio (59), **Nivel de evidencia 4**, realizado en pacientes con tumores mediales tratados con radioterapia a la mamaria interna no encontró diferencias en sobrevida total (76.2% versus 79.1%, diferencia estadísticamente no significativa) y sobrevida libre de enfermedad sistémica (72.6% versus 72.9% diferencia no significativa) comparada con la de pacientes con tumores laterales que no recibieron radioterapia sobre la cadena mamaria interna.

Un estudio de cohorte(60), **Nivel de evidencia 2**, para evaluar los resultados cardiovasculares en que recibieron radioterapia en la cadena mamaria interna. El estudio incluyó 393 mujeres con tumores en cuadrantes internos versus 852 mujeres con tumores en cuadrantes internos, quienes recibieron radioterapia para cáncer de mama con ganglios negativos, tuvieron un seguimiento promedio de 7.7 años. Cuando se comparó la radiación de cuadrantes internos versus cuadrantes externos los resultados fueron: 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% ($p=0.096$). La tasa de mortalidad fue independiente del hecho de que fueran tumores de mama izquierda o derecha. Hubo un aumento de la mortalidad cardiovascular respecto a la radiación de los cuadrantes internos en comparación a la radiación de los tumores de los cuadrantes externos. Otro estudio de cohorte (61), **Nivel de evidencia 2**, incluyó 4 414 pacientes con cáncer de mama quienes sobrevivieron 10 años. El estudio informa 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. Las conclusiones del estudio informan que la radiación en la 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 de miocardio y de insuficiencia cardiaca congestiva.

Finalmente otro estudio de cohorte(62), **Nivel de evidencia 2**, de 20.871 mujeres con cáncer de mama, con un seguimiento promedio de 18.5 años. Los resultados informan muerte o enfermedad ocurrida luego de 15 años desde el diagnóstico, comparó tasas ajustada 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). Al analizar la mortalidad

por enfermedad cardiaca isquémica, los resultados fueron : 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). Se concluye que la radiación de tumores cuadrantes internos se relaciona con un aumento de la mortalidad cardiovascular, comparado con la radiación de tumores de cuadrantes externos.

Recomendación A

No se recomienda radioterapia adyuvante en la cadena mamaria interna en pacientes con cáncer de mama estadios I y II, pues no reporta beneficios en términos de sobrevida global. Los casos especiales deben discutirse en comité.

22. ¿Cuál es la latencia y secuencia de la radioterapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama estadios I y II?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾⁽⁴⁷⁾

Un estudio sistemático (63) **Nivel de evidencia 1**, informó que sumar radioterapia a la cirugía y al tratamiento adyuvante sistémico, reduce el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en 30%, principalmente como resultado de un incremento en el control local-regional. Un meta-análisis informó 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). Debido al aumento del control local, la mortalidad por cáncer de mama se reduce ($p=0.0001$) pero la mortalidad vascular aumentó ($p=0.0003$), la sobrevida general a los 20 años fue de 37.1% en pacientes que recibieron radioterapia versus 35.9% en pacientes en el grupo control. ($p=0.06$) (63).

En un estudio en que se llevó a cabo un análisis combinado del resultado de diez estudios retrospectivos (64) con un total de 7401 pacientes de cáncer de mama en nueve estudios, analizó el retardo en la radioterapia (RT) después de la tumorectomía, donde se encontró que un intervalo de tiempo de 9-16 semanas entre la tumorectomía y la iniciación de la radioterapia, 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. El estudio concluye que un retardo en la administración de (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 la cirugía, tienen una tasa de recurrencia local creciente comparada a las que recibieron la RT en el plazo de 8 semanas. No se detectó una asociación estadísticamente significativa en el retardo en la administración de la(RT) y la recurrencia local(64), **Nivel de evidencia 4**. Otro estudio retrospectivo cuyo objetivo fue evaluar 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 ganglios negativos. Este estudio revisó fichas clínicas de 568 pacientes con cáncer de mama T1-T2, N0, tratadas con cirugía conservadora de mama y con irradiación en mama, sin terapia adyuvante sistémica, en el London Regional Cáncer Centre. La radiación adyuvante en mama consistía en 50 Gy en 25 fracciones o en 40 Gy en 15 o 16 fracciones, seguidos por una sobreimpresión de 10 Gy o 12.5 Gy en el área del tumor. El intervalo de tiempo desde la cirugía de mama hasta la radiación, para el análisis, fueron 0 a 8 semanas (201 pacientes), > 8 a 12 semanas (235 pacientes), >12 a 16 semanas (91 pacientes), y > 16 semanas (41 pacientes). El seguimiento promedio fue de 63.5 meses. Los pacientes de los cuatro grupos 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 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 negativos.

Un estudio retrospectivo (65) **Nivel de evidencia 2**, que incluyó 18,050 mujeres mayores de 65 años con cáncer de mama en estadio 0 al II, a quienes se les realizó cirugía conservadora de mama y radioterapia, sin quimioterapia las que fueron evaluadas por recurrencia local. 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%. 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).

Un ensayo clínico aleatorizado incluyó un total de 206 pacientes quienes tuvieron cuadrantectomía y disección axilar por cáncer de mama y estaba planeado que recibieran quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida, metotrexato y fluoruracilo (CMF). Las pacientes 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. Los resultados considerados fueron: sobrevida libre de recurrencia, sobrevida libre de metástasis, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida general. No hubo diferencias a los 5 años entre los dos grupos de tratamiento. Todas las pacientes completaron la radioterapia planeada. No se observó un riesgo aumentado de toxicidad entre los dos grupos

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, es posible retrasar la radioterapia hasta por 7 meses. La administración concurrente de quimioterapia CMF y radioterapia es segura y podría ser indicada en pacientes con las siguientes características: alto riesgo de recurrencia local, con márgenes quirúrgicos positivos o tumores con diámetros grandes(66).

Nivel de evidencia 1.

Otro estudio (67), **Nivel de evidencia 3**, 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 las fichas clínicas 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 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 informó 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. La radioterapia concurrente se asoció independientemente con aumento en leucopenia, trombocitopenia, dolor epigástrico, mucositis y fatiga.

Finalmente en una reciente revisión sistemática de la literatura de la Colaboración Cochrane del año 2013,(68) **Nivel de evidencia 1** que incluyó 3 ensayos clínicos randomizados examina la mejor manera de administrar la quimioterapia y la radioterapia posterior a la cirugía conservadora de mama en mujeres con cáncer de mama estadio I y II. Dos de los ensayos clínicos con 853 mujeres evaluó la radioterapia y la quimioterapia entregadas al mismo tiempo versus quimioterapia seguida de radioterapia. El tercer ensayo que incluyó 244 mujeres a las que se les entregó radioterapia seguido de quimioterapia versus quimioterapia seguido de radioterapia. La evidencia de estos 3 ensayos clínicos bien diseñados sugiere que la recurrencia del cáncer y las probabilidades de morir son similares sin importar el orden de los tratamientos, siempre que la radioterapia y la quimioterapia se inicien dentro de los siete meses post cirugía. Estos estudios aportan una limitada evidencia en relación a los eventos adversos, efectos secundarios o respecto a la calidad de vida de los pacientes asociadas a las distintas secuencias, aun así esta revisión hace la salvedad que los estudios incluidos son de principios de la década del 2000, esto implica que estos estudios no evaluaron tipos de radioterapia más modernos o nuevos tipos de quimioterapia (por ejemplo taxanos) u otras drogas (trastuzumab).

Recomendación C

Se recomienda, en cáncer de mama estadios T1-T2, N0, con cirugía conservadora que no recibieron quimioterapia adyuvante, iniciar la radioterapia dentro de las 12 semanas posterior a la cirugía.

Recomendación B

La secuencia de las terapias adyuvantes no altera los resultados de control local y sobrevida.

- 23. ¿Cuál es la utilidad de la disección axilar más radioterapia en comparación a solo radioterapia en pacientes con linfonodo centinela positivo en cáncer de mama estadios I y II?**

Síntesis de evidencia⁽¹⁾⁽⁴⁷⁾

El estado ganglionar es uno de los factores pronósticos más importante para la predicción de recurrencia en pacientes diagnosticados con cáncer de mama(1).

Un ensayo clínico aleatorizado (69), **Nivel de Evidencia 1**, informó que no hubo diferencia significativa en la sobrevida global entre los grupos que recibieron disección axilar o muestreo axilar con radioterapia en ganglios linfáticos regionales en pacientes con ganglios linfáticos positivos. La sobrevida global 5 años fue de 82,6% en el grupo de vaciamiento axilar y 88,6% en el grupo de muestreo axilar más radioterapia, p=2 (69) En otro estudio alcanzó sobrevida global a los 11 años: HR 1.11, IC 95% 0.80-1(70). Así mismo, en un tercer estudio (71) **Nivel de Evidencia 1** informó que no hubo diferencias significativas en la sobrevida global entre el grupo de pacientes que recibió biopsia de ganglio linfático centinela y disección axilar completa en comparación con el grupo que recibieron biopsia de ganglio linfático centinela y disección axilar sólo en caso de ganglios linfáticos positivos. Las complicaciones post operatorias fueron mucho menos frecuentes en el segundo grupo. Finalmente, de acuerdo a estos tres estudios no hubo diferencias significativas entre los grupos para recurrencias loco-regionales o recurrencias axilares.

Un ensayo clínico citado en una guía de práctica clínica comparó 232 pacientes con vaciamiento ganglionar, contra 234 pacientes con muestreo ganglionar y radioterapia para ganglios positivos, con un seguimiento promedio de 4.1 años, informó que no había diferencia significativa en recurrencia local o a distancia (14 versus 15 pacientes, y 8 versus 7 pacientes). No hubo diferencias en las tasas de sobrevida a los 5 años (82.1% vs 88.6%; p=0.20) o en la sobrevida libre de enfermedad (79.1% vs 76%; p=0.68). El vaciamiento ganglionar estuvo asociado a un riesgo significativo de linfedema de la extremidad superior, al compararla con las pacientes del grupo de muestreo ganglionar. La radioterapia se asoció

a una reducción significativa en el arco de movilidad del hombro en 3 años. (47)(72) **Nivel de evidencia 4**

Una revisión retrospectiva de base de datos conformada por 547,847 mujeres con cáncer de mama en estadios I o II, tratadas en hospitales de EEUU entre 1985 y 1995, informa que 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 quimioterapia(73) **Nivel de evidencia 3**. En otro estudio 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 se encontraron 12.9% de metástasis en ganglios con carcinomas que medían de 0.6-1 cm(74) **Nivel de evidencia 3**. Un estudio no controlado de 105 pacientes a quienes se les manejó con radioterapia axilar primaria luego de la cirugía conservadora de mama para cáncer estadios I y II sin disección axilar, informó que no se presentaron recurrencias ganglionares en un (75). **Nivel de evidencia 3**.

La revisión sistemática (76) **Nivel de evidencia 1** analizó el rol de las intervenciones axilares (quirúrgicas y no quirúrgicas) y la asociación de estas intervenciones axilares con recurrencia de metástasis de los ganglios axilares, mortalidad y morbilidad en pacientes con cáncer de mama. Los resultados de la revisión informan que para mujeres que no tienen ganglios sospechosos palpables y reciben terapia conservadora, hay poca evidencia del beneficio del vaciamiento axilar completo en comparación con la biopsia del ganglio centinela sola. El estudio concluye que la evidencia disponible sugiere que la disección ganglionar axilar se asocia con más daño que beneficio en mujeres con terapia conservadora de la mama que no tienen ganglios linfáticos palpables y sospechosos, que tienen tumores igual o menor a 3 cm, y que tienen 3 o menos ganglios positivos.

Recomendación A

En personas con ganglios centinelas positivo en estadios I y II, se recomienda realizar la disección axilar en las situaciones siguientes:

- Ganglios centinelas positivos, más de tres.
- Ganglios centinelas positivos con compromiso extranodal, independiente del número.
- Ganglios centinelas positivos, que no recibirán radioterapia adyuvante.
- Tumores >5cm
- Cuando no es posible el estudio de ganglio centinela.

Recomendación C

Se recomienda que para todos los casos, la disección axilar incluya como mínimo la disección de los niveles I y II (≥ 10 ganglios).

24. ¿Cuál es la efectividad de la radioterapia hipofraccionada en comparación con el fraccionamiento estándar en cáncer de mama estadios I y II?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

La radioterapia hipofraccionada es una estrategia que consiste en aumentar la dosis de cada fracción disminuyendo así el número total de fracciones requeridas(1). Esta estrategia está siendo utilizada hace ya algún tiempo en países desarrollados debido al aumento de la demanda de estos servicios como consecuencia de un aumento de las cirugías conservadoras en pacientes con cáncer de mama estadios I y II. Se han realizado estudios de series de casos con 40 Gy en 15 fracciones o 36Gy en 12 fracciones. Estos esquemas favorecen un uso más eficiente de los recursos y disminuye inconvenientes a los pacientes.

El uso de la radioterapia (RT) hipofraccionada versus la radioterapia convencional para la cirugía conservadora de la mama ha sido abordado en ensayos clínicos controlados y meta-análisis, así en el estudio START B (77), **Nivel de evidencia 1**, se encontró una menor recurrencia a distancia en el grupo tratado con terapia hipofraccionada versus radioterapia convencional con lo que mejoró las tasas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

En un metanálisis (78), que incluyó 4 ensayos clínicos aleatorizados: Owen (79), START A (80), START B(77), y Whelan(81), **Nivel de evidencia 1**, realizó evaluación en estudios relacionados para evaluar el efecto de la alteración del volumen de la fracción sobre el pronóstico del cáncer de mama estadios I y II, se incluyeron estudios aleatorizados controlados. Se comparó la administración de 1.8 a 2 Gy por fracción (fraccionamiento convencional) contra esquemas en dosis mayores a 2Gy por fracción. Se presentaron, 271 recurrencias locales en 7.095 mujeres después de 5 años, se informó un RR de 0.39, IC 95% 073-1.19: p=0.55 sin diferencias en las tasas de recurrencias locales entre los grupos. A 10 años de seguimiento el RR fue 0.99, IC 95% 0.77-1.29, p=0.96

Recomendación A

Se recomienda usar fraccionamiento estándar ó hipofraccionamientos en personas con cáncer de mama estadios I y II.

Recomendación B

Es discutible usar fraccionamiento estándar ó hipofraccionamientos en personas :

- Menores o igual a 50 años
- Tumores > 5 cm
- Mastectomía total
- pN1 y TIS

25. ¿Cuál es la efectividad de la radioterapia con intensidad modulada?

Síntesis de evidencia

La radioterapia de intensidad modulada es un nuevo método de radioterapia que utiliza aceleradores de rayos X controlados por computador para administrar dosis precisas de radiación a un tumor maligno o campos específicos dentro del tumor. Cada campo puede considerarse la suma de múltiples microcampos. Cada una con una intensidad de radiación diferente, lo que permite administrar distintas intensidades de irradiación dentro de un mismo haz.

La dosis de radiación está diseñada para adaptarse a la forma tridimensional del tumor mediante la modulación (o variación en relación a las necesidades) de la intensidad del haz de radiación para enfocar una dosis más alta en el tumor, al tiempo que se reduce al mínimo la exposición a la radiación en los tejidos circundantes normales.

La implementación de la radioterapia de intensidad modulada es costosa y requiere de una compleja y sofisticada tecnología así como de personal multidisciplinario altamente calificado

En una revisión sistemática por Dayes et al. (82), **Nivel de evidencia 1** se evaluó el uso de la radioterapia de intensidad modulada como tratamiento adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama comparada con la radioterapia convencional. Se incluyeron 3 estudios de cohortes retrospectivos, un ensayo clínico controlado, un estudio de cohortes prospectivo y un ensayo clínico randomizado.

Hubo diferencias significativas con respecto a toxicidad aguda en favor de la radioterapia de intensidad modulada. Sin embargo, ninguno de estos estudios informó diferencias significativas entre los grupos de tratamiento respecto a efectividad y la toxicidad tardía. Eso se debe al corto seguimiento de los estudios y al pequeño número de pacientes incluidos en los estudios. Por tanto, es necesario un mayor número de estudios randomizados, prospectivos con mayor seguimiento que permitan tener resultados más confiables.

Recomendación C

Hasta ahora no se puede recomendar la radioterapia de intensidad modulada, tampoco la RT intraoperatoria, como tratamiento estándar. Los casos especiales deben discutirse en comité oncológico.

26. ¿Cuál es la efectividad de la radioterapia de refuerzo (Boost) en cáncer de mama estadio I y II y localmente avanzado?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

Una serie de ensayos clínicos aleatorizados, informaron que la sobrevida global de la mastectomía radical es similar a sobrevida de la cirugía conservadora de mama seguida de radioterapia (1). El estudio (EBTCG) (53) informó sobre la necesidad de sumar la radioterapia a la cirugía conservadora de mama para reducir la tasa de recurrencia de la enfermedad a 10 años de 35% en pacientes sin radioterapia a 19.3% en mujeres tratadas con ($p<0.00001$). Segundo estos estudios la dosis recomendada para radioterapia a toda la mama luego de cirugía conservadora de mama, fue dosis de 50 Gy, pero se generó una gran controversia acerca del efecto de dosis mayores de radiación sobre la tasa de recurrencia (83), **Nivel de evidencia 1**.

Un ensayo clínico aleatorizado, incluyó a 1024 mujeres con cáncer de mama ductal infiltrante con tumores menores de 3cm tratados con resección local más disección axilar junto con radioterapia total a dosis de 50 Gy. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir un boost de 10 Gy en el lecho tumoral versus ninguna dosis adicional de radioterapia. Con una mediana de seguimiento de 3.3 años, la tasa de recurrencia local proyectada a 5 años fue de 3.6%, IC 95% 1.8%-7.1%, para el grupo del boost y de 4.5%, IC 95% 2.7%-7.4%, para el grupo sin boost, con curvas de tiempo a la recurrencia local significativamente diferentes a favor del grupo del boost ($p=0.044$). La tasa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 86.0%, IC 95% 81.0%-89.8%, en el grupo de boost y de 82.2%, IC 95% 77.3%-86.3%) en el grupo control ($p=0.011$). No hubo diferencia significativa en la sobrevida global. Hubo mayor incidencia de telangiectasia en el grupo del boost, No hubo diferencias en los puntajes de resultado cosmético.(84), **Nivel de evidencia 1**.

La organización Europea para la investigación y el tratamiento del Cáncer (Siglas en inglés EORTC) realizó un ensayo clínico controlado (22881-10882) para evaluar el efecto de una dosis adicional de radiación al lecho tumoral. 5569 mujeres con cáncer de mama estadio I y II manejados con cirugía conservadora y radioterapia a toda la mama, a dosis de 50 Gy con aleatorización de sólo 5318 pacientes con tumores completamente resecados a recibir una dosis adicional de 16 Gy sobre el lecho tumoral versus ningún tratamiento adicional. 2661 pacientes fueron incluidas en el grupo de radioterapia adicional y 2657 en el grupo control.

La mediana de seguimiento fue de 5.1 años. La tasa de recurrencia local a 5 años fue significativamente más baja HR 0.59, IC 95% 0.43-0.81 p <0.001, en mujeres quienes recibieron radioterapia adicional 4.3%, IC 95% 3.8-4.7%, comparada con aquellas que no la recibieron (7.3%, IC 95% 6.8-7.6%). Esta diferencia fue más significativa en mujeres menores de 45 años (10.2% comparada con 19.2%). No hubo diferencias en la sobrevida global o en la sobrevida libre de enfermedad a distancia entre ambos grupos(83).

Una actualización del mismo estudio aporta información acerca del control local, sobrevida global y tasa de fibrosis a una mediana de seguimiento de 10.8 años. La incidencia acumulativa de recurrencia local a 10 años fue de 10.2%, IC 95% 8.7%-11.8% en el grupo sin boost y de 6.2%, IC 95% 4.9%-7.5% en el grupo tratado con boost (p<0.0001) con HR para recurrencia local de 0.59, IC 99% 0.46-0.76). La reducción del riesgo fue significativa en todos los grupos etarios considerados por el estudio , aunque la reducción absoluta del riesgo de recurrencia a 10 años continuó siendo mayor en pacientes jóvenes: de 23.9%-13.5% en pacientes menores de 40 años, de 12.5%-8.7% en el grupo entre 41 y 50 años, de 7.8%-4.9% en el grupo entre 51 y 60 años y de 7.3%-3.8% en mayores de 60 años(85),

Nivel de evidencia 1.

El boost aumentó el reporte a 10 años de fibrosis severa hasta 4.4%, IC 99% 3.5%-5.7%, comparado con 1.6%, IC 99% 1%-2.3% para pacientes sin boost (p<0.0001). La fibrosis moderada a 10 años fue también más frecuentemente informada en el grupo de boost: 28.1%, IC 99% 27.6%-28.6%, comparada con 13.2%, IC 99% 11.5%-15.0, p<0.0001. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo acumulado a 10 años en la frecuencia de metástasis a distancia, sobrevida global, mortalidad específica por cáncer de mama o cáncer contralateral (83).

Posterior a la radioterapia global a la mama, se recomienda entregar una sobre-impresión de 10 a 16 cGy al lecho tumoral en cirugía conservadora de mama. Los resultados actualizados del EORTC han confirmado esta ventaja para pacientes de todos los rangos de edad, incluyendo aquellos con más de 60 años (86), **Nivel de evidencia 4.**

Recomendación A

A personas que requieren RT con fraccionamiento estándar, se recomienda sobre impresión de (boost) al sitio de la resección local, posterior a la cirugía conservadora de mama con márgenes negativos.

27. ¿Cuál es la efectividad de la radioterapia parcial (incluye intraoperatoria) en cáncer de mama estadios I y II?

Síntesis de evidencia⁽⁴⁷⁾

La radioterapia parcial acelerada se aplica posterior a la cirugía conservadora del cáncer de mama estadio I - II consiste en irradiar exclusivamente la zona que rodea al tumor durante un corto período (una semana o menos) como una alternativa a la radioterapia de toda la mama. La radioterapia parcial utiliza dosis de radiación por cada sesión de tratamiento (fracción) más altas que las dosis de la irradiación tradicional a toda la mama. No existe aún evidencia concluyente sobre la efectividad y seguridad de la radioterapia parcial. Varios estudios fase III están completando investigaciones para ver la eficacia de estos tratamientos comparados con la irradiación de la mama completa. Se espera que dentro de 5 a 10 años más se tengan resultados concluyentes de estos estudios.

A continuación se describen algunos estudios que evalúan diferentes técnicas de radioterapia parcial:

A. Radioterapia parcial mediante haz externo 3D-CRT

En un ensayo clínico multicéntrico (87) **Nivel de evidencia 1**, cuyo objetivo fue evaluar recurrencia del tumor en la mama ipsilateral, resultados cosméticos y toxicidad, comparando el uso de irradiación parcial de la mama en 3 dimensiones utilizando un haz externo de radioterapia (3D-CRT), con la irradiación completa de la mama. 2.135 Mujeres mayores de 50 años con cáncer de mama invasivo receptor de estrógeno positivo o in situ \leq 3 cm fueron randomizadas después de la cirugía conservadora de mama a 3D.CRT irradiación parcial (38.5 Gy en 10 fracciones dos veces al día) o irradiación completa de la mama (42.5 Gy en 16 o 50Gy en 25 fracciones usando campos tangenciales. El 68 % de los pacientes con cáncer invasivo recibieron terapia endocrina y el 15% recibió quimioterapia. El seguimiento promedio de los pacientes fue de 36 meses. Los efectos adversos en la cosmética a los 3 años de seguimiento aumentaron en las mujeres tratadas con radiación parcial de la mama comparada con la irradiación de la mama completa. Esta evaluación fue realizada por enfermeras entrenadas (29% vs 17%; p<001), por las pacientes (26% vs 18%; p=0.022), y por médicos revisando fotografías digitales (35% vs 17%; p<001). El grado 3 de toxicidad fue raro en ambos grupos de tratamientos (1.4%vs 0%), sin embargo el grado 1 y 2 de toxicidad aumento entre aquellos que recibieron irradiación parcial de la mama comparada con la irradiación completa (p<001). Faltan estudios con mayor seguimiento para evaluar aspectos tan importantes como toxicidad tardía y tasas de recurrencia local.

Radioterapia parcial mediante braquiterapia (dispositivo Singe-lumen Mammosite)

En un estudio de seguimiento(88), **Nivel de evidencia 3**, de 1449 casos de mujeres con cáncer de mama estadios I y II y con cirugía conservadora de mama, se utilizó un dispositivo

Singe-lumen Mammosite para la entrega de irradiación acelerada parcial (34 Gy en 3.4 fracciones). De estos 1255 casos, 87% tuvo cáncer de mama invasor y 194 casos de cáncer de mama ductal. La media de seguimiento fue de 63.1 meses con un 45% de todos los pacientes teniendo un seguimiento de 6 años o más. Los resultados del estudio informan que 41 casos (2.8%) desarrollaron recurrencia de tumor en mama ipsilateral a 5 años. La tasa fue de un 3.8% (3.7% para cáncer de mama ipsilateral y 4.1% para cáncer ductal). El tamaño del tumor con un Odds ratio 1.1 p=0.03 y receptor de estrógeno negativo con un Odds ratio 3.0 p=0.0009 fueron asociados con recurrencia ipsilateral. El porcentaje de pacientes con excelentes o buenos resultados cosméticos a los 60,72 y 84 meses fue 91.3%, 90.5% y 90.6% respectivamente. El total de las tasas de necrosis y de infecciones permaneció bajo de 2.5 y 9.6%, con pocos eventos de toxicidad después de 2 años. La tasa de seroma sintomática fue 13.4% y 0.6% más allá de 2 años.

Un estudio retrospectivo por Smith GL et al, 2014(89) **Nivel de evidencia 3**, comparó mujeres CaM invasivo con 66 años y más con cáncer de mama estadio I y II (n=28.718) o CDIS (n=7229) diagnosticadas entre 2002 y 2007 y tratadas con tumorectomía solamente, braquiterapia y tumorectomía, o radioterapia convencional. Se usó el riesgo de mastectomía posterior como una medida de efectividad. Para los pacientes con cáncer invasor, el riesgo de mastectomía a los 5 años de seguimiento fue 4,7% tras tumorectomía sola (95% intervalo de confianza [IC], 4.1 y 5.4%), 2,8% después de la braquiterapia (IC del 95%, 1,8% - 4,3%) y 1.3% después de la radioterapia convencional (IC del 95%, 1,1% - 1.5%) ($P < .001$). En comparación con solo tumorectomía, braquiterapia logró una reducción más modesta de riesgo ajustada (HR, 0,61; 95% CI, 0,40-0,94) que con la radioterapia convencional (HR, 0,22; 95% CI, 0,18-0,28). Los riesgos relativos no difirieron cuando se estratificó por grupo ASTRO de idoneidad ($P=0.84$), aunque los pacientes "apropiados ASTRO" tuvieron un riesgo absoluto más bajo de mastectomía posterior, con un mínimo absoluto de la diferencia en riesgo después de la braquiterapia (1,6%; 95% CI, 0,7-3,5%) versus terapia convencional (0,8%; 95% CI, 0,6-1,1%). Para los pacientes con CDIS, la radioterapia convencional mantuvo un riesgo reducido de mastectomía posterior (HR 0,40; CI 95%, 0,28-0,55; $P < 0,001$). El pequeño número de pacientes tratados con braquiterapia (n = 179) imposibilitó la comparación definitiva con tumorectomía sola. En todas las pacientes, la braquiterapia demostró un mayor riesgo de infección postoperatoria (16,5% vs 9,9% después de la tumorectomía vs solo 11,4% después de la radioterapia convencional, $P < 0,001$); mayor incidencia de dolor en las mamas (22,9% vs 11,2% vs 16,7%, $P < 0,001$); y mayor incidencia de necrosis (15,3% vs 5,3% vs 7,7%, $P < 0,001$). Los autores concluyen que la braquiterapia es menos efectiva y tiene peor perfil de efectos secundarios que la radioterapia convencional, cuando la braquiterapia se aplica en mujeres estratificadas según los criterios ASTRO.

B. Radioterapia parcial modalidad intraoperatoria

Un ensayo aleatorizado sin ciego con 2.232 pacientes mayores de 45 años con cáncer de mama estadio I y II, con cirugía conservadora de mama, con escisión local amplia, que compara la radioterapia intraoperatoria dirigida al lecho tumoral versus la radioterapia convencional de haz externo dirigida a toda la mama. La 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), (47), (90), **Nivel de evidencia 1.**

En un ensayo clínico randomizado de Veronesi et al(91) **Nivel de Evidencia 1**, se comparó la recurrencia local y la sobrevida total después de la radioterapia intraoperatoria y la radioterapia externa post operatoria. Un total de 1305 pacientes de entre 48 a 75 años con cáncer de mama estadios I y II, con tumor de hasta 2.5cm de diámetro con cirugía de mama conservadora fueron randomizados 1:1; 654 con radioterapia externa y 651 pacientes con radioterapia intraoperatoria. Las pacientes del grupo de radioterapia intraoperatoria recibieron una dosis de 21 Gy en el lecho del tumor durante la cirugía. El grupo que recibió radiación externa fue de 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy seguida de un boost de 10 Gy en 5 fracciones. Serealizó un análisis por *intención de tratar*. 35 pacientes del grupo con radioterapia intraoperatoria y 4 del grupo de radiación externa tuvieron una recurrencia del tumor de mama ipsilateral (p<0.0001). A los 5 años la tasa de eventos para recurrencia del tumor en mama ipsilateral fue de 4.4% en el grupo de radioterapia intraoperatoria, y 0.4% en el grupo de radioterapia externa, HR 9.3 (95% IC 3.3-26.3) Durante el mismo periodo fallecieron 34 mujeres del grupo de radioterapia intraoperatoria y 31 mujeres del grupo radioterapia externa (p=0.59.) A los 5 años la sobrevida total en el grupo de radioterapia intraoperatoria fue 96.8% (95% IC 95.3 - 98.3), y en el grupo de radioterapia externa fue 96.9% (95.5 - 98.3). En pacientes con datos disponibles (464 pacientes con radioterapia intraoperatoria; 412 pacientes con radioterapia externa), se observaron en forma significativa menores efectos secundarios en la piel en el grupo de radioterapia intraoperatoria (p=0.0002). El estudio concluye que la tasa de recurrencia del tumor en mama ipsilateral en el grupo de radioterapia intraoperatoria estuvo dentro del margen de equivalencia pre-especificado, pero fue significativamente mayor que en la radioterapia externa. La sobrevida global no presentó diferencia entre los grupos. Una mejor selección de pacientes puede reducir eventualmente la tasa de recurrencia con radioterapia intraoperatoria.

Recomendación A

Hasta el momento no se puede recomendar la radioterapia parcial (incluida la radioterapia intraoperatoria) de mama como tratamiento estándar.

- 28. ¿Cuál es la efectividad de la terapia sistémica adyuvante para las mujeres con cáncer de mama en estadios I, II y III según receptores hormonales, HER2 y Ki67?**

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

Las propuestas para manejo adyuvante buscan optimizar la eficacia terapéutica administrando la quimioterapia según la biología tumoral. La quimioterapia es beneficiosa en la mayoría de los casos triple negativos, HER2 positivos, y en luminal -HER2 negativos de alto riesgo. El beneficio de la quimioterapia adyuvante es mayor en tumores receptor de estrógeno negativo.(92),(93) **Nivel de Evidencia 1.**

Un metanálisis (94) **Nivel de evidencia 1**, informó que los regímenes de quimioterapia adyuvante basados en antraciclinas tienen mejores resultados que el régimen estándar con CMF, en la reducción del riesgo de recaída y muerte en pacientes con cáncer de mama estadio I y II. El uso de antraciclinas en la adyuvancia redujo la mortalidad por cáncer de mama en un 38% (Error Estándar EE 5%) en mujeres menores de 50 años y alrededor del 20% (EE 4%) en pacientes entre los 50 y 69 años al momento del diagnóstico. Este efecto es independiente del uso de tamoxifeno, el estado del receptor hormonal, el compromiso ganglionar y otras características del tumor. Un número reducido de mujeres mayores de 70 años participaron en estos estudios. El uso de antraciclinas aumenta la toxicidad cardíaca a largo plazo, especialmente en los grupos de riesgo. Un estudio (95) **Nivel de evidencia 1** informa que la terapia basada en antraciclinas mejora la supervivencia libre de enfermedad HR 0.84, IC95% 0.71-0.99 y la supervivencia global HR 0.79, IC 95% 0.66-0.94 en seguimiento a 10 años. La toxicidad debido a las antraciclinas se manifiesta en náuseas, vómito, alopecia, mucositis y cardiotoxicidad.

Un metanálisis(96). **Nivel de evidencia 1** incorporó en su análisis 9 estudios clínicos e informa que la quimioterapia con taxanos fue entregada al grupo de intervención y la basada en terapia estándar al grupo control. Los resultados informaron beneficio con la administración de taxanos en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global; RR: 0.8, IC 95% 0.81-0.90 y RR 0.87, IC 95% 0.81-0.83, respectivamente. Este beneficio se mantuvo en pacientes con ganglio positivo.

El beneficio de los taxanos se encuentra bien documentado en revisiones sistemáticas y metanálisis que se describen a continuación:(97), **Nivel de evidencia**.

Un metanálisis (98) incluyó 18304 mujeres con seguimiento mediano 60.4 meses. El grupo con taxanos mostró mejores resultados en supervivencia global HR 0.81, IC 95% 0.75–0.88 y supervivencia libre de progresión HR 0.81, IC 95% 0.77–0.86.

Los resultados del metanálisis de Laurentiis et al² que incluyó 13 estudios (Nº 22.903 mujeres), favorecen el uso de taxanos; supervivencia global HR de 0,85 (IC 95%, 0.79–0.87; p<.00001) y supervivencia libre de enfermedad 0.85, (IC 95% 0.79–0.91 p<.00001). La reducción del riesgo no se modificó por el tipo de taxanos, ni la expresión de receptor de estrógeno, tampoco por el número de metástasis axilares, edad de la paciente o el estado de menopausia.

Otro metanálisis recientemente publicado en 2011, (99) incluyó 17 estudios (30672 pacientes). Los resultados fueron una mayor supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes que recibieron taxanos; OR 0.83, IC 95% 0.75–0.91 y OR 0.82, IC 95% 0.76–0.88, respectivamente. Se redujo el riesgo de recaída y muerte principalmente en los estudios que solo incluyen pacientes con ganglios positivos OR 0.79, IC 95% 0.69–0.89 y OR 0.80, IC 95% 0.74–0.86, para supervivencia global y supervivencia libre de progresión, respectivamente. Existe una alta heterogeneidad en los estudios respecto a los ciclos e intensidad del tratamiento administrado.

El objetivo de un metanálisis del 2008 (100) **Nivel de evidencia 1**, fue evaluar esquemas con taxanos; comparó la eficacia de paclitaxel y docetaxel administrados semanalmente o cada 3 semanas, en pacientes con cáncer de mama estados T1, T2 o T3 con estado ganglionar N1 o N2 o con ganglio negativo pero alto riesgo (T2 o T3 N0). Todas las pacientes recibieron 4 ciclos de doxorubicina IV y ciclofosfamida, seguido de paclitaxel o docetaxel a intervalos de 3 semanas hasta completar 4 ciclos, o a intervalos de una semana hasta completar 12 ciclos (101). La administración semanal de paclitaxel tuvo como resultado un mayor beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global comparada con la administración cada 3 semanas de paclitaxel. No se presentaron diferencias en la administración de docetaxel cada 3 semanas con la administración semanal.

El estudio EBCTCG., 2012 (102) **Nivel de evidencia 1**, compara diferentes regímenes de poliquimioterapia en pacientes con CaM estadio I y II. El metanálisis de datos individuales incluyó 123 ensayos clínicos y más de 10000 pacientes. El análisis de antraciclinas más taxanos comparado con quimioterapia sin taxanos incluyó 44000 pacientes. El riesgo relativo para recurrencia a distancia fue RR 0.87 (EE 0.03), cualquier recurrencia RR 0.86 (EE 0.02; P<0.00001), mortalidad por cáncer de mama RR 0.87 (EE 0.03; p<0.00001) y

² De Laurentiis M1, Cancello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Pennacchio R, Criscitiello C, Montanino A, Limite G, Bianco AR, De Placido S. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol. 2008 Jan 1;26(1):44–53.

mortalidad global RR 0.89 (EE 0.03; p<0.00001). En todos los metanálisis con taxanos o antraciclinas la reducción en recaída temprana y mortalidad aparece independiente de la edad, el compromiso ganglionar, diámetro del tumor, grado de diferenciación tumoral (moderado o pobre), estado del receptor de estrógeno y uso de tamoxifeno.

En relación a los eventos adversos la combinación de taxanos con antraciclinas aumenta el riesgo de neutropenia febril y eventos adversos hematológico. La quimioterapia adyuvante puede afectar de manera transitoria o definitiva la fertilidad. Antes del inicio de la terapia el oncólogo debe discutir este tema con la paciente y la posibilidad de requerir terapias que preserven la fertilidad. (103) **Nivel de evidencia 4.**

Recomendación A

En pacientes triple negativo y HER2 (+), se sugiere el uso de antraciclinas y taxanos.

Recomendación A

En pacientes que requieren quimioterapia adyuvante se recomienda terapia citotóxica según tipo molecular y determinantes clínicas de riesgo de recidiva y toxicidad asociada.

Recomendación A

En pacientes con receptor de estrógenos positivos, HER2 negativo, el uso de quimioterapia es justificado. En aquellas con alto riesgo de recidiva, Ki67 alto (>20%), 4 o más linfonodos afectados o baja expresión de receptor de estrógeno, jóvenes menores de 35 años, la evaluación combinada de estos factores permite valorar mejor la relación riesgo/beneficio.

29. ¿Cuál es la efectividad del uso continuado de Tamoxifeno por 10 años en mujeres con cáncer de mama estadios I y II?

Síntesis de evidencia

La hormonoterapia adyuvante está indicada en todos los CaM RE+ (definido como mayor o igual a 1% de las células cancerosas invasivas), independiente de la quimioterapia y/o terapia biológica. (104),(94) **Nivel de evidencia 1.** La selección de la terapia está principalmente influenciada por el estatus menopáusico. Las dos preguntas analizadas a continuación se relacionan con esta temática

Un ensayo clínico aleatorizado fue publicado en Lancet, 2013 (105), **Nivel de evidencia 1,** cuyo objetivo fue evaluar los efectos adicionales del uso continuo de tamoxifeno a 10 años en lugar de detener su uso a los 5 años. El estudio incluyó 12.894 mujeres con cáncer de

mama estadio I y II que completaron 5 años de tratamiento y que fueron aleatorizadas para continuar con tamoxifeno por 10 años (grupo intervención) o por 5 años (Grupo control). El seguimiento se realizó entre los años 1996-2005 tiempo en que se registró tipo de recurrencia, aparición de un segundo cáncer, hospitalización o muerte. El estudio analiza la eficacia del tamoxifeno en 6.846 mujeres con cáncer de mama receptor de estrógeno positivo y los efectos adversos en el total de las mujeres con receptores de estrógenos positivos, negativos o de status desconocido.

Entre las mujeres con receptor de estrógeno positivo y que continuaron con tamoxifeno por 10 años, el riesgo de recurrencia se redujo significativamente (617 recurrencias en 3.428 pacientes versus 711 recurrencias en 3.418 pacientes que terminaron el tratamiento a los 5 años $p=0.002$).

La mortalidad por cáncer de mama en mujeres se redujo en el grupo de intervención (331 muertes en grupo de tamoxifeno por 10 años, versus 397 muertes en grupo control, $p=0.01$). También la mortalidad total se redujo en el grupo intervención: 639 muertes versus 772 muertes en grupo control, $p=0.001$.

El estudio concluyó que la reducción de los eventos adversos en el grupo control parecen ser menos que el grupo que continuo con tamoxifeno a 10 años con un RR 0.90, 95% CI 0.79 - 1.02 durante 5 a 9 años y RR 0.75 CI95% 0.62-0.90 en los años posteriores. El estudio informa que el riesgo relativo de mortalidad por cáncer de mama fue de 0.97 (IC 95%, 0.79-1.18) durante los años 5 al 9 y RR 0.71 (IC95%, 0.58 - 0.88) en los años posteriores. El riesgo acumulado de recurrencia de la enfermedad entre los años 5 - 14, que corresponde a la segunda etapa de seguimiento del estudio, fue 21,4% en el grupo de intervención versus 25.1% en grupo control.

La mortalidad por cáncer de mama durante los años 5-14 fue de 12,2% en grupo intervención versus 15.0% para el grupo control (reducción de la mortalidad absoluta 2.8%)

El tratamiento (continuidad a 10 años con tamoxifeno) no pareció tener efecto en recurrencia o mortalidad relacionada a cáncer de mama en 1248 mujeres con receptor de estrógeno negativo y un efecto intermedio en 4800 mujeres con receptor de estrógeno desconocido. En el total de mujeres consideradas en el estudio, la mortalidad por otras causas, no asociada a recurrencias de la enfermedad, fue levemente mayor en el grupo asignado a 10 años de tamoxifeno, sin alcanzar significancia estadística (691 muertes sin recurrencia en 6454 mujeres del grupo intervención versus 679 muertes en 6440 del grupo control; RR 0.99 (0.89 - 1.10), $p=0.84$.

Respecto a las incidencia de eventos adversos (hospitalización y muertes), los riesgos relativos fueron los siguientes: Tromboembolismo pulmonar RR 1.87 (95% CI1.13 - 3.07), $p=0.01$, accidente cerebrovascular 1.06 (0.83 - 1.36), enfermedad isquémica del corazón RR 0.76 (0.60-0.95), $p=0.02$, cáncer de endometrio RR 1.74 (1.30-2.34), $p=0.0002$. El riesgo

acumulado de cáncer de endometrio durante los años 5-14 fue de 3.1% para el grupo intervención y de 1.6% grupo control. La mortalidad en pacientes del grupo intervención fue de 0.4% y para el grupo control fue de 0.2%. La mortalidad absoluta aumentó en 0.2%.

Las mujeres con CaM RE+ que continuaron con tamoxifeno por 10 años presentaron reducción del riesgo de recurrencia y de mortalidad, particularmente después de los 10 años. Estos resultados sugieren que 10 años de tratamiento con tamoxifeno puede reducir a la mitad la mortalidad por cáncer de mama durante la segunda década después del diagnóstico.

Otro estudio ha evaluado recientemente la terapia prolongada con tamoxifeno. El ATTOm (106), **Nivel de evidencia 1**, evaluó los efectos a largo plazo de tamoxifeno adyuvante por 10 años versus 5 años en 6953 mujeres con cáncer de mama estadio I y II. Este estudio incluyó mujeres con receptores de estrógenos positivos o receptores de estrógeno desconocidos, pertenecientes a centros de salud del Reino Unido, las que tuvieron un seguimiento durante 1991-2005.

Los resultados del estudio informan que el tamoxifeno reduce la recurrencia de cáncer de mama 8580/3.468 vs 672/3.485; p=0.003. Esta reducción tuvo directa relación con el tiempo de administración del tamoxifeno: razón de tasa de 0.99 durante el año 5 - 6 (IC 95%: 0.86 - 1.15); 0.84 (0.73-0.95) durante los años 7-9 y posteriores (0.66 - 0.86). El tratamiento prolongado también redujo la mortalidad por cáncer de mama (392 vs 443 muertes después de la recurrencia, p=0.05, durante los años 5-9 y posteriores, 077 (64-092)); y la mortalidad general (849 vs 910 muertes p=0.1, durante los años 5-9 y posteriores 0.86 (0.75 - 0.97)).

Se presentaron 102 vs 45 cánceres endometriales RR 2.20 (1.31 - 2.34 p< 0.0001) con 37 (1,1% frente a 20 (0,6%) muertes (RA 0.5%, p=0.02). La combinación de los resultados del ATTOm y su contraparte internacional ATLAS publicado en la revista Lancet 2013 realza la significación estadística sobre la reducción del riesgo de recurrencia (p<0.0001), mortalidad por cáncer (p= 0.002) y sobrevida global (p= 0.005).

El estudio ATTOm confirma que en mujeres con cáncer de mama estadio I y II con receptores de estrógenos positivos, dar tamoxifeno por 10 años, en lugar de solo 5 años, produce mayor reducción de la recurrencia, a contar del séptimo año en adelante y reduce la mortalidad por cáncer de mama a los 10 años.

Recomendación A

En postmenopáusicas con receptores de estrógenos positivos las opciones de terapia endocrina adyuvante se deben adaptar al riesgo de recidiva y al perfil de toxicidad, pudiendo corresponder de 5 hasta 10 años de tamoxifeno en pacientes de bajo riesgo.

Recomendación A

En postmenopáusicas de alto riesgo estrógenos positivos, se recomienda inhibidor de aromatasa exclusivo o secuencial al tamoxifeno.

30. ¿Puede asociarse el uso concomitante de terapia endocrina y radioterapia?

Síntesis de la evidencia

La terapia endocrina adyuvante con tamoxifeno y otros inhibidores de aromatasa en pacientes pre y post menopáusicas en etapas tardías y avanzadas con receptores (+) ha probado disminuir la recaída sistémica y su efecto en el aumento de la sobrevida ha sido bien establecido.(107) **Nivel de Evidencia 2.** En la práctica habitual se ha indicado la terapia endocrina posterior al tratamiento de Radioterapia porque:

- En estudios preclínicos y experimentales se señala que el uso concurrente de radioterapia y tamoxifeno produce un cambio en la cinética de la célula que disminuiría la muerte celular durante la radiación con el consiguiente menor control local. (108) **Nivel de Evidencia 2.**
- Hay trabajos retrospectivos que indican mayor riesgo de fibrosis pulmonar y toxicidad Grado 3 tardía en piel (fibrosis y telangiectasia) (109) **Nivel de Evidencia 2.**

Los estudios previos que datan de hace más de dos décadas consideraban tratamientos con técnicas 2D y cobalto. En la actualidad existe la posibilidad de terapias tridimensionales conformacionales que garantizan distribución uniforme de las dosis y protección de órganos en riesgo.

En la actualidad se dispone de estudios preclínicos que muestran un efecto radio sensibilizador del letrozol en el uso combinado con radioterapia.(110) **Nivel de Evidencia 4.**

Los trabajos actuales randomizados y retrospectivos concluyen que en la práctica actual no hay compromiso del control local, de la sobrevida, la recurrencia, ni fibrosis pulmonar o cutánea por lo que se indica el uso concurrente de las terapias.(111) (112) **Nivel de Evidencia 2.**

Recomendación B

En cáncer de mama estadios I - II y localmente avanzado con receptores de estrógenos positivos, puede administrarse tamoxifeno o inhibidores de aromatasa durante la radioterapia.

31. ¿Debe asociarse la supresión ovárica en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama estadio I – II, receptores de estrógeno positivo?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

El objetivo de la terapia hormonal adyuvante es prevenir la exposición continua y sin control de la estimulación endógena por estrógenos sobre las células del cáncer de mama. Existen distintas opciones que permiten reducir el riesgo de recaída y muerte por cáncer de mama. En las mujeres premenopáusicas, esto puede realizarse a través del uso de tamoxifeno, ablación ovárica (por cirugía o radioterapia), supresión ovárica (usando agonistas del receptor de hormona luteinizante (LHRHa), o la combinación de ellas. (113), **Nivel de evidencia 4.**

Publicaciones evalúan el papel de la ablación o supresión ovárica en el manejo adyuvante de mujeres pre-menopáusicas con cáncer de mama estadio I y II. En general se informan 2 tipos de intervenciones: ablación ovárica (por cirugía o radioterapia) o supresión ovárica utilizando agonistas del receptor de hormona luteinizante (LHRHa)(114).**Nivel de evidencia 1.**

Actualmente del análisis combinado de los resultados de los estudios clínicos aleatorizados **fase III TEXT y SOFT** (115), **Nivel de evidencia 1**, que incluyeron 2.672 y 3.066 mujeres respectivamente, premenopáusica con cáncer de mama en estadio inicial reclutadas entre el 2003 y el 2011 en más de 500 instituciones de 27 países. Se asignaron mujeres de manera aleatoria a 5 años de tratamiento adyuvante con exemestano y supresión del funcionamiento ovárico, o a un tratamiento de tamoxifeno y supresión del funcionamiento ovárico. SOFT incluyó un tercer tratamiento de sólo tamoxifeno. En el protocolo del estudio SOFT, en las mujeres sin quimioterapia se comenzó con el protocolo dentro de las 12 semanas desde la cirugía. En aquellas pacientes con cirugía y que recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante el protocolo se comenzó dentro de los 8 meses desde la cirugía. La supresión ovárica fue por 5 años con triptorelin, ooforectomía o radiación ovárica.

Después de una media de seguimiento de 68 meses la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue de 91.1% en el grupo de supresión ovárica más exemestano y de 87.3% in el grupo de supresión ovárica más tamoxifeno (HR recurrencia de la enfermedad, un segundo cáncer invasivo o muerte 0.72; 95% [IC], 0.60 to 0.85; P<0.001). La sobrevida libre de cáncer de mama a los 5 años fue 92,8% en el grupo de supresión ovárica más exemestano, comparada con el 88.8% en el grupo de supresión ovárica más tamoxifeno (HR de recurrencia, 0.66; 95% CI, 0.55 to 0.80; P<0.001). Hubo 194 muertes (4.1% de los pacientes). No hubo diferencias significativas en la sobrevida global entre ambos grupos. Se informaron eventos adversos grado 3 o 4 en el 30,6% de los pacientes del grupo de supresión ovárica más exemestano y en el 29,4% del grupo de supresión ovárica más tamoxifeno, con perfiles similares a los de

las mujeres posmenopáusicas (1.14; 95% CI, 0.86 to 1.51; P=0.37). El estudio concluye que en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama estadio I y II con RE+, el tratamiento adyuvante con exemestano más supresión ovárica comparada con tamoxifeno más supresión ovárica reduce significativamente la recurrencia de la enfermedad, sin embargo no hay diferencia en la sobrevida global.

Otro ensayo clínico evaluó la supresión ovárica para reducir las recurrencias en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos. Los resultados de este estudio informan que la mayoría de las recurrencias a distancia ocurrieron en los pacientes que habían recibido quimioterapia previamente. Las tasas de ausencia de recidiva a distancia a los 5 años en esta cohorte fueron las siguientes: 83,6% entre los pacientes asignados al tratamiento con tamoxifeno solo, el 84,8% entre los asignados a tamoxifeno más supresión ovárica, y 87,8% entre los asignados a exemestano, más supresión ovárica.(116) **Nivel de Evidencia 1.**

Recomendación C

En mujeres premenopáusicas que continúan siéndolo después de haber recibido quimioterapia adyuvante, la asociación de la ablación/supresión ovárica a la terapia hormonal parece ser una alternativa terapéutica efectiva.

Terapia Anti- HER2, Trastuzumab

- 32. ¿En personas HER2 sobreexpresado estadio I, II y III, cuál es la indicación de anti HER2?**

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

La sobreexpresión (o amplificación) del receptor HER2, está presente en el 15% de las mujeres con cáncer de mama y se asocia a un pobre pronóstico. Las terapias anti HER2 buscan reducir el riesgo de recaídas y muerte(113). Los resultados de eficacia parecen apoyar el uso de Trastuzumab en mujeres con cáncer de mama estadio I - II y localmente avanzado, HER2 positivo. Sin embargo deben tenerse en cuenta los riesgos de cardiotoxicidad, particularmente en mujeres con bajo riesgo de recurrencia o con riesgo cardiovascular aumentado.

Varios metanálisis han abordado este tema, entre ellos el de Dahabreh y cols.(117) **Nivel de evidencia 1** que comparó la quimioterapia adyuvante con o sin trastuzumab en pacientes con cáncer de mama operable. 5 ensayos clínicos (1.3493 mujeres) fueron incluidos en el metanálisis. El que informó resultados a favor de trastuzumab en supervivencia libre de

progresión RR 0.62 IC 95% 0.56-0.68, mortalidad RR: 0.66, IC 95% 0.57- 0.77, recurrencia locorregional RR 0.58 IC 95% 0.43-0.77, y recurrencia a distancia RR: 0.60 IC 95% 0.52-0.68. Mayor toxicidad se presentó con trastuzumab, consecuentemente con el aumento del riesgo de falla cardiaca congestiva RR: 7.60 IC 95% 4.07-14.18 y reducción de la fracción de eyección RR: 2.09 IC 95% 1.84-2.37.

Otro metanálisis (118), **Nivel de evidencia 1**, evaluó la efectividad de trastuzumab administrado en terapia secuencial o concomitante con la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama estadio I y II HER2 positivo. 6 estudios fueron incluidos (BCIRG 006, Fin HER, HERA, NCCTG N9831, NSABP B 31-y PACS 04) con 1.3952 pacientes, el metanálisis informó beneficio en la supervivencia libre de enfermedad OR 0.69 IC 95% 0.59-0.80, supervivencia global OR 0.78 IC 95% 0.69-0.88, reducción del riesgo en recurrencia locorregional OR 0.53 IC 95% 0.44-0.65 y reducción en la recurrencia a distancia OR 0.62 IC 95% 0.55-0.69, en pacientes que recibieron trastuzumab, sin mostrar beneficio en recurrencia de cáncer de mama contralateral OR 1.11 IC 95% 0.61-2.01 y mayor frecuencia de metástasis a sistema nervioso central OR: 1.58 IC 95% 1.08-2.3. Los resultados no se modifican con la inclusión en el análisis del grupo sin antraciclinas del estudio BCIRG 006 (docetaxel, carboplatino, trastuzumab). Los resultados sobre la mayor frecuencia de metástasis cerebrales son discutibles y siguen siendo objeto de estudio pero podrían explicarse por un mejor control de la enfermedad extracranal que conduce a extender los períodos de supervivencia de estas pacientes, favoreciendo la aparición de metástasis cerebrales. Cuando se analizan los grupos de los estudios que evaluaron la terapia secuencial (HERA, N9831, PACS 04) respecto a aquellos que utilizaron terapia concurrente (BCIRG 006, Fin HER, N9831/NSABP B31), el trastuzumab informó beneficio con ambas modalidades de administración en términos de supervivencia libre de enfermedad, recurrencia locorregional, recurrencia a distancia y cáncer de mama contralateral pero la administración concomitante de trastuzumab redujo significativamente el riesgo de mortalidad respecto a la administración secuencial; OR terapia concurrente 0.69 IC 95% 0.58- 0.83, OR terapia secuencial 0.86 IC 95% 0.73-1.01.

Un metanálisis reciente (119) **Nivel de evidencia 1** evaluó la terapia concomitante respecto a la administración secuencial de trastuzumab, incluyó 6 estudios. (NCCTG-N9831, 2008 y 2009; BCIRG 006,2009; NSABP B31, 2007 y 2005; HERA, 2009; y Fin HER, 2009). Existe variabilidad en las definiciones de terapia concomitante entre los estudios. La administración concomitante de trastuzumab informó beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (HR 0.62 y 0.68 respectivamente). La administración secuencial solo informó beneficio en la supervivencia libre de enfermedad sin beneficio en la sobrevida global.

En el ámbito de las revisiones sistemáticas de literatura, una revisión (120) **Nivel de evidencia 1** evaluó la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la terapia con trastuzumab, en general y en lo referente a su duración, la administración concurrente o secuencial con el

régimen de quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo. En esta revisión fueron incluidos ocho estudios (BCIRG 006, Fin HER, HERA, N9831, B 31, PACS 04, NODH, y Buzda) con 11.991 pacientes con un promedio de edad de 49 años. Se informó beneficio significativo en la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad con los regímenes con trastuzumab (HR 0,66; 95% (IC) 0,57 a 0,77, P < 0.00001; y HR 0,60; IC 95%: 0,50 a 0,71, P < 0.00001, respectivamente). El uso de Trastuzumab aumentó significativamente el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF: 5,11 RR, IC 90% 3,00 a 8,72, P < 0.00001); y produjo disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI: RR 1,83, IC 90%: 1,36 a 2,47, P = 0,0008). Los riesgos no fueron diferentes para la toxicidad hematológica. Los resultados de dos pequeños estudios que usaron trastuzumab por menos de seis meses no presentaron diferencias respecto a la eficacia con los estudios más prolongados, pero informaron menor toxicidad. Los estudios que administraron trastuzumab en forma concurrente o secuencial tuvieron una eficacia similar. El estudio concluye que hay fuerte evidencia de que el Trastuzumab mejora significativamente la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama estadio I y II y localmente avanzado HER2 positivo, aunque en algunas mujeres aumenta significativamente la cardiotoxicidad que suele ser severa. La menor duración de la terapia puede reducir la cardiotoxicidad y mantener la eficacia; sin embargo la evidencia es insuficiente en la actualidad para concluir esto debido a la pequeña cantidad de pacientes en estos ensayos.

En pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas concurrente con trastuzumab, el riesgo de cardiotoxicidad es mayor(113).

Brolo et al, en revisión sistemática (121) **Nivel de evidencia 1** sobre la eficacia y seguridad del uso de trastuzumab en mujeres mayores de 60 años. La revisión que incluyó los estudios HERA, N9831 y B31 observó una reducción significativa del 47% del riesgo relativo en pacientes mayores de 60 años con trastuzumab comparada con el grupo sin trastuzumab (*conjunto* HR: 0,53; 95% CI, 0,36–0,77). La proporción *del conjunto* de eventos cardíacos en pacientes mayores de 60 años tratadas con trastuzumab fue de 5% (95% CI, 4–7%).

La siguiente tabla resume el tratamiento recomendado según subtipo de cáncer de mama para estadios I, II y III presentadas en el Consenso de San Gallen, 2011 y basadas en alto nivel de evidencia.(122) **Nivel de evidencia 4.**

Tratamientos según subtipo para estadios I, II y III³

Subtipo	Tipo de terapia sistémica	Observaciones
Luminal A HER2 negativo Receptor estrógeno positivo Ki 67< 20	Sólo terapia hormonal en la mayoría de los casos	Muy pocas pacientes requieren citotóxicos (estado nodal alto u otros indicadores de riesgo)
Luminal B HER2 negativo Receptor estrógeno positivo RP < 20%	Terapia hormonal o quimioterapia	La decisión de citotóxicos y el tipo de citotóxico depende de la extensión y agresividad tumoral, y otras características, incluyendo la expresión del receptor hormonal y las preferencias de la paciente
Luminal B HER2 positivo Receptor estrógeno positivo Cualquier Ki67	Quimioterapia más anti HER2 más terapia hormonal	No hay datos disponibles que sustenten la omisión de la quimioterapia en este grupo
Sobreexpresión HER2 HER2 positivo (no luminal) o enriquecido. Receptor estrógeno negativo	Quimioterapia más anti HER2	Paciente con muy bajo riesgo (T1A, sin compromiso ganglionar) podrían ser observadas sin administrar terapia sistémica adyuvante.
Triple negativo (ductal) HER2 negativo Receptor estrógeno negativo	Quimioterapia en la mayoría en los casos	Algunos subtipos histológicos de bajo riesgo posiblemente no requieran quimioterapia

En general, la quimioterapia no debe usarse en concomitancia con la terapia hormonal (123)

Nivel de Evidencia 1.

Trastuzumab puede usarse combinado con quimioterapia (exceptuando antraciclinas) y terapia hormonal. Para la mayoría de los pacientes el uso de antraciclinas seguido por taxanos-trastuzumab puede ser la terapia de elección (124) Nivel de Evidencia 4.

³ Basado en Goldhirsch y col., 2011 (99), adaptada por el GDG de la Guía Belga, Cardozo y col, actualización 2012.

Recomendación C

Se recomienda la administración por un año de trastuzumab adyuvante en mujeres (independiente de su edad) con cáncer estadios I - II y localmente avanzado HER2 positivo o hasta la recurrencia de la enfermedad

33. ¿Cuál es el beneficio de los agentes modificadores del metabolismo óseo en adyuvancia hormonal en mujeres con cáncer de mama estadios I y II?

Síntesis de evidencia

La revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (125), realiza un análisis de la efectividad de los bifosfonatos en mujeres con cáncer de mama estadios I y II. Los estudios incluidos en esta revisión consideraron dos bifosfonatos principales, el ácido zoledrónico y el clodronato oral. Los resultados de los estudios informaron que hasta el momento no hay evidencia disponible que apoye su uso para prevenir las metástasis ósea (RR 0.94;95% IC: 0.82 - 1.07;p=0.36), las metástasis viscerales (RR 1.03;95% IC:0.84 - 1.27;p=0.75), la recurrencia locoregional (RR 0.96;95% IC 0.64 - 1.44; p= 0.84), recurrencia total de la enfermedad (RR 0.97;95% IC 0.81 - 1.16;p=0.75) o sobrevida (RR 0.84;95% IC 0.68-1.04; p=0.11). En los estudios incluidos en esta revisión, que consideraban mujeres con cáncer de mama estadio I y II, se evaluó la toxicidad de los bifosfonatos cuyo resultado fue que la incidencia de la osteonecrosis mandibular estuvo entre un 0% a un 0.7%. Sin embargo, el uso de bifosfonatos en la adyuvancia reduce la tasa de recurrencia ósea de CaM y puede mejorar sobrevida, pero el beneficio definitivo se encuentra en mujeres que eran postmenopáusicas al momento del inicio del tratamiento.(126) **Nivel de Evidencia 1.**

En una revisión sistemática sobre uso de bifosfonatos y osteonecrosis realizada por Woo, et al(127) **Nivel de evidencia 1** describe la posición de la American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology, la que planteó que el desarrollo de osteonecrosis se asocia en forma importante al tipo y dosis total de bifosfonatos así como a la historia de cirugías dentales, extracción de dientes, trauma dental, infección. El 60% de los casos de necrosis mandibular ocurrieron después de una cirugía dento-alveolar para tratar infecciones. De los 368 casos reportados en la literatura, 143 (38.8%) fueron mujeres con cáncer de mama y un 46% pacientes con mieloma y otros cánceres con pocos eventos informados en pacientes que estaban recibiendo bifosfonatos por osteoporosis sin condiciones de malignidad. 94% de estos pacientes con necrosis mandibular recibió aminobifosfonatos, pamidronato o ácido zoledrónico. La media de duración del uso de los medicamentos estuvo en un rango de 22 a 39 meses. El riesgo acumulado pareció aumentar en el tiempo y fue más alto con el uso de ácido zoledrónico que con el pamidronato. La American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology recomendó que los pacientes, previo al inicio de los tratamientos con

bifosfonatos, tengan una revisión dental para identificar y tratar infecciones orales que podrían conducir por consiguiente a una cirugía dental y mantener una revisión regular de la salud bucal.

Una revisión sistemática por Hadji et al.(128), **Nivel de Evidencia 1**, identificó recientes avances en el manejo de la osteoporosis asociada al uso de inhibidores de aromatasa en mujeres post-menopáusicas. Están disponibles los datos de ensayos clínicos randomizados con más de 4100 pacientes que sugieren que los bifosfonatos orales o endovenosos y el denosumab pueden efectivamente prevenir la pérdida de masa ósea asociada a los inhibidores de aromatasa. Los datos disponibles han demostrado una fuerte correlación del uso de bifosfonatos con la densidad mineral del hueso, disminuyendo el riesgo de la fractura (129).

Tres estudios(128) (130) (131), **Nivel de Evidencia 1**, evalúan el uso de los bifosfonatos y han reclutado un número mayor a 2700 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama ESTADIO I y II. Estos tres estudios incluyeron Zometa-femara, y evaluaron la eficacia de ácido zoledrónico (4mg iv q6mo), administrado en conjunto con inhibidores de aromatasa, o después de la disminución de la masa ósea mineral de <-2.0, o a una fractura no traumática. El ácido zoledrónico parece ser bien tolerado en las mujeres post menopáusicas que reciben inhibidores de aromatasa. Los principales eventos adversos son reacciones en el sitio de infusión y síntomas parecidos a los de la influenza. La media de seguimiento fue de 24 a 61 meses, la población de los 4 estudios alcanzó a 1629 pacientes recibiendo ácido zoledrónico, 5 casos (0.3%) confirmaron una posible necrosis mandibular.

Respecto a los bifosfonatos orales, un estudio,(132), **Nivel de Evidencia 1**, comparó la eficacia de risedronato (35mg/semana, oral) versus placebo por dos años en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama estadio I y II, con receptor de estrógenos positivo, en terapia adyuvante con anastrazol, y quienes tenían distinto riesgo de fractura. Las pacientes con riesgo alto (N=38) recibieron anastrazol 1mg/día más risedronate 35mg/semanales vía oral. Las pacientes con riesgo moderado (N=154) fueron randomizadas usando a anastrazol y risedronate o anastrazol y placebo. Las pacientes con riesgo bajo (N=42) se trataron sólo con anastrazol. Todos los grupos de paciente recibieron suplemento de calcio y vitamina D. La densidad ósea de la columna lumbar y cadera total fueron evaluados al inicio del estudio, los 12 meses y 24 meses. Los resultados a 24 meses, en el grupo de mediano riesgo en tratamiento con anastrazol y risedronate tuvo un aumento significativo de la densidad ósea en columna lumbar y cadera total, en comparación con anastrazol y placebo (2.2% v -1,8%; cociente del tratamiento 1.04; P < .0001; y 1,8% v -1.1%; cociente del tratamiento 1.03; P <.0001, respectivamente). En el estrato de riesgo alto, la densidad ósea de columna lumbar y cadera total aumentó significativamente (3.0%; P =. 0006; y 2.0%; P =.0104, respectivamente). Los pacientes en el estrato de riesgo bajo presentaron una disminución significativa en la densidad ósea de la columna lumbar

(-2,1%; P =.0109) y una disminución no significativa de la densidad ósea de cadera total (-0.4%; P =.5988). Perfiles de seguridad para el anastrazol y risedronate eran similares a los ya establecidos.

Otro estudio (133), **Nivel de Evidencia 1**, de similares características en mujeres post menopáusicas con inhibidores de aromatasa, demostró que el risedronate oral (35 mg/semana) inicialmente mejoró la densidad de la masa ósea versus tratamiento básico pero sólo aumentó la masa ósea de la espina lumbar en un (0.4%) y la densidad de la masa ósea de la cadera total en un (0.9%) a los 24 meses.

En el International Breast Cancer Intervention study (IBIS -II) (134), en un subestudio óseo (N=613) mujeres con osteopenia (259) recibiendo anastrazol más risedronate (35mg/semana) tuvieron un aumento en la densidad ósea de la espina lumbar (0.32%) y en la cadera (0,67%). En The hormone Ablation Bone Loss Trial in Breast Cáncer (HALT-BC; N=25)(135), **Nivel de Evidencia 1**, se evaluó la eficacia de denosumab versus placebo para prevenir la pérdida ósea en mujeres post menopáusicas con cáncer de mama estadio I y II. A los 24 meses de seguimiento hubo una diferencia significativa de un 7,6% en la pérdida de la densidad ósea en la espina lumbar versus placebo ($P<0.0001$). Aun cuando en este estudio no hubo una definición precisa sobre los cambios en la densidad ósea, las diferencias fueron aproximadamente de un 6.2% de aumento de la densidad ósea con el denosumab versus un 1,4% de pérdida de densidad de masa ósea en el grupo placebo. Igualmente hubo una diferencia significativa de un 4.7% en la densidad de masa ósea entre denosumab y placebo a los 24 meses ($p>0.0001$).

The International Osteoporosis Foundation recomienda la ingesta diaria de 1.300 mg de calcio y 600 UI de vitamina D para mujeres post menopáusicas (136). En mujeres adultas mayores, o en mujeres con una reducida actividad física y exposición al sol puede ser necesario aumentar los niveles de estos nutrientes. Para mujeres que reciben inhibidores de aromatasa la fundación recomienda al menos 800 (y hasta 2.000) UI de vitamina D cada día.

Los pacientes que están recibiendo inhibidores de aromatasa tienen elevado riesgo de fractura, por ello se recomienda la continuidad con la terapia antiresortiva mientras los pacientes estén recibiendo inhibidores de aromatasa (más de 5 años). Actualmente el ácido zoledrónico es el único agente antiresortivo que provee eficacia y seguridad en el largo plazo, la eficacia y seguridad de otros agentes (bifosfonatos orales y denosumab) deben ser tomados en cuenta cuando se selecciona un agente antiresortivo para prevenir o tratar la pérdida ósea en pacientes que están en terapia con inhibidores de la aromatasa.

Recomendación A

En personas post menopáusicas con inhibidores de aromatasa como terapia adyuvante tienen riesgo aumentado de osteoporosis y requieren ejercicio, calcio más vitamina D, y densitometría ósea periódica.

En pacientes con densitometría ósea T score < -2.0 o existencia de otros factores de riesgo⁴ (dos o más) debe usarse ácido zoledrónico u otro agente modificador del metabolismo óseo 2 veces al año por un mínimo de 2 años.

Recomendación C

En personas con densitometría ósea T score < -2.0, más factores de alto riesgo, candidatas al uso de agentes modificadores del metabolismo óseo, deberá considerar evaluación bucodental previa y durante el tratamiento debido al riesgo de osteonecrosis mandibular.

34. ¿Cuáles son los márgenes óptimos quirúrgicos en pacientes con cirugía conservadora en cáncer de mama estadios I y II?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

En el manejo global del cáncer de mama en estadio I y II, el factor de riesgo más importante para la aparición posterior de una recurrencia local, luego de cirugía conservadora de mama más radioterapia y hormonoterapia, cuando está indicada, es la presencia de positividad histológica de alguno de los márgenes quirúrgicos, lo cual no se mitiga ante una biología favorable del tumor.

Existe consenso de la importancia de los márgenes quirúrgicos adecuados, sin embargo, no existe, entre los profesionales que manejan esta patología, la definición adecuada de los márgenes aceptables para este tipo de cirugía.

Entendiendo que mientras más amplios sean los márgenes quirúrgicos, es menor la posibilidad de recurrencia local, importante es conocer la evidencia que apoye la distancia mínima de negatividad histopatológica de estos después de la resección quirúrgica.

En varios estudios previos (1) se han descrito otros factores de riesgo de recurrencia local tales como el tamaño tumoral, la positividad linfonodal, el grado histológico, el método de detección y la presencia histológica de un componente intraductal extenso, en que estos han

⁴ Otros factores de riesgo de fractura en la mujer postmenopáusica con cáncer de mama son: edad >65 años, tratamiento con corticosteroide oral por más de 6 meses, bajo índice de masa corporal (< 20 kg/m²), historia familiar de fractura de cadera, historia personal de fragilidad ósea después de los 50, hábito de fumar.

llevado a realizar abordajes quirúrgicos más agresivos con el objetivo de obtener márgenes quirúrgicos libres de enfermedad, luego de una cirugía conservadora de mama.

El análisis y conclusión en una revisión sistemática del tema publicado por el Ministerio de Salud de Malasia(23) informó que existía escasa evidencia para definir los márgenes óptimos libres de tumor, debido a la falta de ensayos clínicos controlados de buena calidad al respecto.

Entre las recomendaciones del National Institute for Clinical Excellence (NICE) (137), en que fueron evaluados unos pocos ensayos clínicos aleatorizados controlados, estos concluyeron que la tasa cruda de recurrencia local fue entre el 20% y 38% en márgenes quirúrgicos de 1mm o menos y del 13% al 34% para márgenes de 2 mm o menos. Esta tasa cruda de recurrencia local se reduce en un 13% y 19% con la adición de radioterapia y márgenes 1-2 mm. Sin embargo, con márgenes de 2 ó más mm, la tasa de recurrencia local fue del 2% y 11% con o sin radioterapia respectivamente. Esta evaluación no incluyó los márgenes superficiales en plano cutáneo o profundo en fascia muscular, por no ser factible anatómicamente lograr márgenes de 2 o más mm o más en estas localizaciones.

Akbari M et al (138), **Nivel de Evidencia 3**, evaluó si efectivamente el estado de los márgenes quirúrgicos predice la probabilidad de recurrencia local en pacientes iraníes con cáncer de mama estadio I y II tratadas con cirugías conservadora. Definieron los márgenes microscópicos como positivos si se detectan células malignas en cualquiera de los bordes del tejido, cercanas, si eran detectadas dentro de $< \text{or } = \text{ a } 2\text{mm}$ de los bordes de tejido y márgenes libres o negativos si el espacio entre el carcinoma y los bordes eran $> \text{a } 2\text{mm}$. En el subgrupo de pacientes con márgenes positivos, estos fueron ampliados. Incluyó 384 pacientes con una mediana de seguimiento de 8,2 años para las pacientes con márgenes libres y 7 años para pacientes con márgenes cercanos. En total se identificaron recurrencias locales en 34 pacientes (9%); 32 pacientes en el grupo de márgenes libres y 2 pacientes en el grupo de márgenes cercanos, sin diferencias estadísticamente significativa entre ambas ($p=0,2$), concluyendo que la probabilidad de recurrencia no fue menor en pacientes con márgenes libres comparada con márgenes cercana de acuerdo a la definición utilizada

Un metanálisis (139), **Nivel de evidencia 1**, evaluó el efecto del estado de las márgenes sobre la recurrencia local, así como el efecto de varios umbrales de distancia usados para definir márgenes microscópicamente negativas. La evaluación de los márgenes fue definida según el estado de las mismas (positiva, negativa, cercana). Incluyó 21 estudios en total: Todos estos estudios fueron retrospectivos, excepto uno, con mediana de seguimiento de 10,4 meses y una mediana para recurrencia local de 52,3 meses. El riesgo de recurrencia local fue asociado con el estado de las márgenes ($p<0.001$) y con la mediana de tiempo al seguimiento ($p=0.027$) pero no a la distancia del margen ($p= 0.26$). Según el modelo de riesgo de recurrencia local, se asoció significativamente con el estado de los márgenes ($p<0.001$) pero no con la distancia del margen ($p=0.19$). El riesgo de recurrencia local no

mostró diferencia significativa para márgenes de 5mm comparada con 1mm ($p=0.10$); de 2mm comparada con 1mm ($p=0.37$); de 5mm comparada con 2mm ($p=0.21$). El análisis de este estudio mostró que las márgenes positivas o cercanas incrementan significativamente el riesgo de recurrencia local (OR 2.02, $p<0.001$) cuando se compara contra las márgenes negativas, sin embargo, la distancia usada para declarar márgenes negativas no contribuye de manera independiente al riesgo de recurrencia local ($p=0.27$ y $p=0.23$ para los modelos uno y dos respectivamente). Esto indica que la comparación directa entre umbrales de las categorías para definir márgenes negativas no mostró diferencias estadísticamente significativas para recurrencia local, sugiriendo que el control local no se afecta ampliando márgenes hasta 5mm a partir de unos márgenes de 1mm.

La guía de consenso entre la Sociedad de Cirugía Oncológica (SSO) y la Sociedad Americana de Radioterapia (ASTRO), publicada por Meena S. Moran MD et al. en la International Journal for Radiation Oncology 2014 (140) **Nivel de evidencia 4**, y que utilizó una revisión sistemática de 33 estudios que comprendieron 28.162 pacientes y consideraron el meta análisis de Houssami et al.(139), como base de evidencia primaria de consenso. Los resultados del estudio indican que los márgenes positivos se asocian con un aumento del doble del riesgo de recurrencia ipsilateral en comparación con los márgenes negativos. Este mayor riesgo no está influido por una biología favorable, hormonoterapia o radiación boost. Márgenes libres más amplios no disminuyen significativamente la tasa de recurrencia ipsilateral en comparación con tumor sin compromiso en el borde entintado. No hay evidencia que los márgenes más amplios reduzcan la recurrencia ipsilateral en pacientes jóvenes o aquellas con biología desfavorable, cánceres lobulares o con un componente intraductal extenso. Los autores concluyen que el uso de no tumor en borde entintado, como el estándar para un margen adecuado en cáncer invasivo en la era de la terapia multidisciplinaria, se asocia con bajas tasas de recurrencia ipsilateral de cáncer de mama y tiene el potencial de reducir las tasas de re-operación, mejorar los resultados cosméticos y disminuir los costos de salud.

Recomendación C

Se sugiere considerar como margen quirúrgico adecuado para los cánceres infiltrantes e in situ en estadios I y II, aquel que informa no tumor en borde entintado, siendo este suficiente para obtener una probabilidad razonable de control local de la enfermedad.

35. ¿Cuáles son las indicaciones de cirugía conservadora en el cáncer de mama estadios I – II y localmente avanzado?

Síntesis de evidencia

La terapia conservadora de mama consiste en cirugía conservadora y radioterapia a la mama. La cirugía conservadora ha revolucionado el tratamiento del cáncer de mama en las últimas décadas. La conservación de la mama en las mujeres con cáncer de mama estadios I y II mejora la calidad de vida de las pacientes en cuanto a imagen corporal y disminuye sustancialmente la morbilidad física en comparación a la mastectomía total.

La aceptación generalizada de la terapia conservadora de la mama es el resultado de múltiples ensayos aleatorios a largo plazo que comparaban la mastectomía con cirugía conservadora de mama. A pesar de las diferencias en las técnicas quirúrgicas, los criterios de inclusión, los márgenes quirúrgicos, técnicas de terapia de radiación y el uso de quimioterapia o terapia antiestrógenica, ninguno de estos ensayos demostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia general entre los destinatarios de la cirugía conservadora de mama o mastectomía total.

La efectividad de la terapia conservadora de mama (cirugía conservadora más radioterapia) fue probada por el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1995.(141) **Nivel de Evidencia 1.** Este grupo colaborativo combinó los resultados de siete ensayos aleatorios de mastectomía total versus terapia conservadora en mujeres con cáncer de mama invasivo en etapa temprana. A 10 años de seguimiento, el grupo colaborativo no observó ninguna diferencia significativa en la supervivencia general entre los dos grupos de tratamiento, poniendo así en evidencia las ventajas del tratamiento conservador.

Las mujeres con terapia conservadora que presentan los mejores resultados en términos de recurrencia ipsilateral y cosmética presentan tumor primario único de la mama, con tamaño menor a 5 cm (o tumor relativamente pequeño comparado con el tamaño de la mama) que puede ser removido con márgenes negativos microscópicos y resultado cosmético aceptable y que es médica mente apta para recibir radioterapia.

Existe contraindicación absoluta de terapia conservadora en todas aquellas situaciones con riesgo elevado de recurrencia ipsilateral, tales como: enfermedad multicéntrica, microcalcificaciones sospechosas difusas, margen quirúrgico persistentemente positivo, e imposibilidad de efectuar radioterapia. En caso de embarazo la cirugía conservadora puede hacerse durante el tercer trimestre y diferir la radioterapia para después del parto. Contraindicaciones relativas son las enfermedades del tejido conectivo (lupus, escleroderma, artritis reumatoide) y un tumor grande en una mama pequeña.(142) **Nivel de Evidencia 3.**

En este último caso de un tumor relativamente grande para una mama pequeña o en casos de cáncer localmente avanzado, es planteable realizar quimioterapia neoadyuvante, con la finalidad de reducir el tamaño tumoral, para intentar realizar posteriormente un tratamiento conservador.

Recomendación A

Se recomienda la cirugía conservadora en cáncer de mama estadios I y II, con tumor primario único de la mama, con tamaño menor a 5 cm (o tumor relativamente pequeño comparado con el tamaño de la mama) que pueda ser removido con márgenes negativos microscópicos y resultado cosmético aceptable y que no tenga contraindicación para recibir radioterapia.

CÁNCER METASTÁSICO

36. ¿Cuándo debe realizarse el estudio de ganglio centinela en quimioterapia neoadyuvante?

Síntesis de evidencia

El momento óptimo para la realización de la biopsia del linfonodo centinela en pacientes con quimioterapia neoadyuvante no ha sido bien definido. El tratamiento neoadyuvante puede afectar el status axilar, lo que puede influir sobre cómo interpretar información obtenida de la axila y puede afectar los protocolos de tratamiento.

Una revisión sistemática por Zhang et al., del año 2012, (143), **Nivel de Evidencia 1**, identificó todos los estudios que examinaron los resultados de la biopsia de linfonodo centinela antes de la quimioterapia pre-operatoria con los cuales se hizo un metanálisis con el fin de estimar la eficacia del procedimiento.

Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes:

- Estudios que incorporaron pacientes con un cáncer primario con nódulos negativos y que hubiesen recibido quimioterapia neoadyuvante.
- Estudios en que todos los pacientes del grupo en estudio se les realizó biopsia del ganglio centinela antes de la quimioterapia neoadyuvante
- Estudios que identificaran tasas y las tasas de falsos negativos que fueron utilizadas para evaluar la factibilidad de la biopsia de linfonodo centinela.

De la búsqueda sistemática se obtuvieron un total de 387 referencias, se duplicaron 189. 220 artículos fueron revisados por dos revisores independientes los que seleccionaron 10 estudios con un total de 409 pacientes. Coincidentemente los estudios seleccionados pertenecen a una misma institución y la mayoría de las pacientes estaban en los estadios II y III de cáncer de mama, todas fueron tratadas con regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas combinado o seguido de taxanos/docetaxel. Un total de 206 pacientes (25,9%) pacientes tuvieron respuesta clínica y patológica completa.

En 8 de los 10 estudios se describieron en detalle el procedimiento de la biopsia de linfonodo centinela. Cinco de ellos eligió isotopo radioactivo combinado con colorante azul y alcanzaron una tasa de identificación de 99.5% (212/213). Tres estudios eligieron colorante azul o isotopo radioactivo y alcanzaron una tasa de identificación del 98.5%. Los diferentes métodos afectaron los resultados de la biopsia del ganglio centinela. Cuatro de los estudios seleccionados no mencionaron la técnica en detalle. Para la confirmación la precisión de los resultados negativos se utilizó como gold standard la disección de linfonodos axilares. En esta revisión solo 3 de 10 estudios eligieron la disección de linfonodos axilares para todos los pacientes. 6 estudios que realizaron seguimiento después del procedimiento, en 5 de ellos se monitorearon a los pacientes por más de 10 meses si detectar recurrencia local.

Sólo dos estudios compararon los datos para evaluar el momento de la realización de la biopsia de linfonodo centinela. Uno comparó pacientes con biopsia de linfonodo centinela antes o después de la neoadyuvancia. El análisis de los datos indican que en mujeres a quienes se les realizó biopsia de linfonodo centinela antes de la quimioterapia preoperatoria la tasa de éxito fue de 100% versus 81% en las mujeres a las que se les realizó biopsia de linfonodo centinela después de la quimioterapia preoperatoria. Una alta tasa de resultados negativos fue observada en el grupo al que se le realizó biopsia de linfonodo centinela después de la quimioterapia preoperatoria, 15.8% versus un 0% de las que recibieron quimioterapia antes.

Los autores concluyen que la biopsia de linfonodo centinela antes de la quimioterapia potencialmente permite tener una evaluación más precisa del status axilar, porque no ha sido afectado por ninguna otra intervención terapéutica.

Se consideró una segunda revisión sistemática (144), **Nivel de evidencia 1**, cuyo objetivo fue determinar la factibilidad y precisión de la biopsia de linfonodo centinela en la población de pacientes con cáncer de mama con nódulos clínicamente negativos después de la quimioterapia neoadyuvante.

La revisión estableció los siguientes criterios de inclusión para la selección de los estudios:

- Pacientes con cáncer de mama histológicamente probado que hubiesen recibido quimioterapia neoadyuvante y con nódulos axilares clínicamente negativos después de la quimioterapia neoadyuvante
- Pacientes que tuvieron disección de los ganglios linfáticos axilares después de la biopsia de linfonodo centinela sin tener en cuenta los resultados de la biopsia de linfonodo centinela.
- Los estudios excluidos fueron aquellos donde los pacientes recibieron solamente terapia hormonal neoadyuvante y aquellos pacientes con cirugías axilares antes o métodos no convencionales de biopsia de linfonodo centinela.

De 211 artículos se excluyeron 186 y se seleccionaron 10. Al realizar el metanálisis agrupando los 10 estudios cuyos pacientes tenían nódulos axilares clínicamente negativos y que habían recibido quimioterapia neoadyuvante. Los resultados informan que la tasa de identificación de linfonodo centinela usando distintos métodos de mapeo (colorante azul, radioisótopo) fue de 94,3%.

Respecto al status patológico del linfonodo centinela se encontró que podría ser preciso en predecir la disección axilar con una tasa de falsos negativos de un 7,4%. Estos valores son comparables a aquellos aceptados para el uso de la biopsia linfonodo centinela en pacientes con estadios I y II de cáncer de mama donde las tasas de identificación estuvieron en un rango de 88% a 97% y las tasas de falsos negativos fueron de 5 -12%.

Aun cuando las conclusiones de los autores son que para pacientes con cáncer de mama con nódulos clínicamente negativos después de haber recibido quimioterapia neoadyuvante, la biopsia linfonodo centinela es técnicamente factible y que la patología del nódulo centinela predice la patología axilar con una exactitud comparable a la biopsia de ganglio centinela de pacientes con cáncer de mama estadio I y II, los autores también informan que esta revisión sistemática tiene importantes limitaciones debido que sólo fueron considerados estudios publicados en idioma inglés, con sesgos de publicación y que en general estudios que favorecen el uso de biopsia linfonodo centinela después de la quimioterapia adyuvante tienen mayor probabilidad de ser publicados y que los estudios están potencialmente sesgados en favor de la biopsia de ganglio centinela.

Recomendación A

Se recomienda realizar estudio de ganglio centinela anterior al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante.

37. ¿Cuál es el beneficio de la resonancia magnética para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado?

Síntesis de evidencia

Una revisión sistemática de 2013(145), **Nivel de evidencia 1**, que incluyó un metanálisis examinó la capacidad de la resonancia magnética en identificar la presencia de cáncer residual o respuesta patológica completa presentes al momento de finalizar la neoadyuvancia. Este estudio comparó la exactitud diagnóstica e investigó las variables que potencialmente afectan esta exactitud en el resultado del tratamiento neoadyuvante. Se incluyeron 44 estudios (de un total de 2017) que cumplían los criterios de inclusión. Se obtuvieron los datos de 2.050 pacientes, entre los años 1990 y 2008 y se incluyeron una mediana de 36 pacientes por estudio en el análisis de exactitud. Los pacientes incluidos fueron predominantemente en estadios II y III de cáncer de mama y en su mayoría eran cánceres ductales invasores. La terapia neoadyuvante fue de pacientes). La radioterapia se dio previa a la cirugía en 2 estudios. Aquellos estudios que especificaron el tipo de cirugía, en su mayoría fueron cirugías conservadoras. El estudio patológico de la pieza quirúrgica constituyó la referencia para todas las pacientes y en sólo dos estudios fue la biopsia. Las definiciones de positividad (presencia del tumor) y la de negatividad (respuesta patológica completa) varían entre los estudios.

En 20 estudios se definió como respuesta patológica completa como la ausencia de cáncer invasivo con o sin presencia de cáncer ductal *in situ*, considerándose éste último como negativo. Las tasas de respuesta patológica completa estuvieron en un rango de 2.6% y 54.9% con una media de 16%. 11 estudios compararon la resonancia magnética versus examen clínico, 10 estudios compararon la resonancia magnética con la ecografía y 7 compararon con la mamografía.

Hubo evidencia de que la mamografía fue menos precisa que la resonancia magnética ($RDOR = 0.27$, 95% IC= 0.07 - 1.02; $p=02$ ($AUC = 0.89$ vs 0.95). Respecto a los estudios que compararon el examen clínico con la resonancia magnética el resultado obtenido fue una débil evidencia que el examen clínico fue menos preciso que la resonancia magnética ($RDOR = 0.53$, 95% IC = 0.22 a 1.28; $p=10$; $AUC=0.83$ vs 0.89). La precisión favoreció en 4 estudios a la resonancia magnética, en los restantes 7 estudios la resonancia magnética se observó una alta sensibilidad pero una baja especificidad versus el examen clínico. Se observó una baja precisión para el ultrasonido comparado con la resonancia magnética que no fue estadísticamente significativa ($RDOR= 0.54$, 95% CI= 0.20 - 1.44 $p=15$)

Finalmente las diferencias en sensibilidad en general fueron pequeñas en los 10 estudios en que se comparaban los distintos test diagnósticos; en 3 de 4 estudios con diferencias relativamente grandes, la especificidad fue a favor de la resonancia magnética.

MRI detecta con precisión el tumor residual después de la quimioterapia neoadyuvante. La exactitud fue baja cuando se utilizó un criterio más riguroso para la respuesta patológica completa y la especificidad más baja cuando los umbrales de negatividad de la prueba eran más estrictos. Estas definiciones requieren estandarización. La resonancia magnética es más precisa que la mamografía; sin embargo faltan estudios que comparan la resonancia magnética y la ecografía.

Recomendación A

Para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado se sugiere el uso de resonancia magnética de la mama, cuando esté disponible.

38. ¿Cuál es el tratamiento del cáncer inflamatorio de la mama?

Síntesis de evidencia

El cáncer inflamatorio es una entidad clínico patológica de baja frecuencia caracterizado por una rápida y agresiva progresión. Constituye entre el 1 -6% del total de los canceres de mama. Se presenta en mujeres jóvenes y es un subtipo que muestra un pobre pronóstico cuando se compara con otras formas más comunes de cáncer de mama (146), **Nivel de evidencia 3**. El diagnóstico de cáncer de mama inflamatorio es complejo debiendo confirmarse el carcinoma invasor histológicamente. Los émbolos neoplásicos de los vasos linfáticos vasculares de la dermis que se obtienen de la biopsia de piel son patognomónicos.

En una revisión no sistemática de literatura(147), **Nivel de evidencia 4**, realizada por un panel de expertos con el fin de llegar a un consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de este tipo de cáncer, el panel plantea, que de acuerdo a los datos existentes actualmente, estos no son suficientes para definir signos radiológicos específicos y, por lo tanto no son parte de los criterios diagnóstico. El panel sugiere como criterios mínimos requeridos para el diagnóstico los siguientes: historia de rápida aparición de cáncer de mama, eritema, edema y/o piel de naranja y/o mama caliente con o sin una masa palpable subyacente. El tratamiento neoadyuvante se realiza con antraciclinas y taxanos y se puede agregar trastuzumab por un año cuando el tumor sobre expresa HER2, monitoreando la respuesta a la quimioterapia sistémica primaria. La revisión plantea que el tratamiento quirúrgico es mastectomía radical modificada más radioterapia 66Gy. En el caso de pacientes con receptores de estrógenos positivos se recomienda entregar terapia hormonal con tamoxifeno o con inhibidores de aromatasa por 5 años dependiendo de su status menopáusico. Otro estudio plantea que el tratamiento con radioterapia radical debe realizarse en aquellas pacientes no candidatas a cirugía.

Según la experiencia del Institute Gustav Roussy publicada por Bourgier et al. (148), **Nivel de evidencia 3**, que informa un seguimiento de 20 años en que después de la quimioterapia

adyuvante se realiza radioterapia hipofraccionada cuyos resultados obtenidos en el control local y sobrevida global son similares a otras experiencias en que se realiza mastectomía y radioterapia. La radioterapia post operatoria según la experiencia de MD Anderson en la que se realiza una radioterapia con 66Gy muestra una mediana de seguimiento de 64 meses con recurrencia local de un 84% a 5 años y sobre vida de un 51% a 5 años (146).

Recomendación C

En pacientes con cáncer inflamatorio se recomienda quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas y taxanos con o sin trastuzumab según estado de HER2, seguida de una mastectomía radical modificada y radioterapia.

39. ¿Cuál es la efectividad de las terapias sistémicas para las mujeres con cáncer de mama metastásico según receptores hormonales y HER2?

Síntesis de evidencia

En mujeres con cáncer de mama metastásico se recomienda la determinación de receptores hormonales y de HER2 en el tumor primario y/o en la metástasis con el objetivo de planificar el tratamiento (149), **Nivel de Evidencia 1**, (150) **Nivel de evidencia 4**. En el manejo de pacientes con cáncer de mama metastásico se deben considerar 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 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.

a) Quimioterapia

Según las recomendaciones ESMO 2014; **Nivel de evidencia 4**, la monoterapia es preferida a poliquimioterapia y ésta última solo estaría indicada en pacientes con rápida progresión

clínica, metástasis visceral que comprometa la vida (crisis visceral) o necesidad de rápido alivio de síntomas o control de su enfermedad.

En pacientes que han recibido terapia previa (adyuvante o metastásica) con antraciclinas o taxanos y que no necesiten poliquimioterapia, se puede usar monoterapia con capecitabina, vinorelbina o eribulina. Otros agentes incluyen: gemcitabina, platinos, taxanos y antraciclinas liposomal. La toma de decisiones son caso a caso e incluye: perfil de toxicidad, exposición previa, preferencia del paciente y disponibilidad de la droga.

Recomendación C

En personas con cáncer de mama metastásico que hayan recibido quimioterapia QT previa se puede ofrecer monoquimioterapia dependiendo de marcadores tumorales, perfil de toxicidad, exposición previa, preferencia del paciente y disponibilidad de la droga.

b) Hormonoterapia

El tratamiento hormonal se puede utilizar en las mujeres que tienen un tumor con criterios de hormono sensibilidad, con afectación visceral mínima⁵ o bien con afectación de tejidos blandos y/o óseos. La tolerancia a este tipo de tratamiento es 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 clínica de suficiente duración es posible observar una respuesta a una segunda línea e incluso a una tercera.

Fulvestran 500 mg vs Fulvestran 250 mg: 4.1 meses de diferencia en la sobrevida media. Fulvestran 250 mg ha sido comparado con inhibidores de aromatasa y no reporta diferencias en su eficacia. No hay estudios que comparen altas dosis fulvestran e inhibidores de aromatasa. TAMRAD un estudio randomizado Fase II, evaluó la eficacia de combinar tamoxifeno 20mg/d + everolimus 10mg versus tamoxifeno 20mg/solo. TTP: 8.5 meses vs 4.5 meses. HR 0.45; 95% CI, 0.24 a 0.81.p.007. BOLERO-2, estudio fase III, compara exemestano a everolimus + exemestano, SLP 11.4 vs 4.1 meses. HR 0.38; 95% CI 0,31–0.48.p <0.0001. Sin impacto en la sobrevida global de más de 4 meses. HR 0.89. Se reportaron toxicidades como estomatitis, neumonitis e hiperglicemia

El tamoxifeno es el tratamiento más utilizado para paliación del cáncer de mama metastásico en mujeres premenopáusicas con metástasis de bajo volumen y poca agresividad, que son positivos para receptores de estrógenos y/o receptores de progesterona (151), **Nivel de Evidencia 1**.

⁵ Crisis visceral se define como disfunción orgánica severa tanto por clínica como por laboratorio, asociado a una rápida progresión de la enfermedad que requiere de la indicación de terapia rápidamente eficaz.

Recomendación A

En mujeres HER2 negativo con receptores hormonales positivos (HER2- y RE+):

Quimioterapia en enfermedad rápidamente progresiva (crisis visceral) o resistencia endocrina.

- Premenopáusica:
Supresión/ablación ovárica con terapia endocrina, vs tamoxifeno por 10 años.
- Postmenopáusica:
El esquema depende del tipo y duración de la terapia adyuvante previa. Puede usarse tamoxifeno, inhibidor de aromatasa o fulvestran en altas dosis 500mg cada 4 semanas.

40. ¿Cuál es la efectividad del bloqueo hormonal en mujeres pre-menopáusicas con cáncer metastásico?

Síntesis de evidencia⁽⁴⁷⁾

Un metanálisis con un total de 506 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado aleatorizadas las pacientes recibieron 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). En una mujer premenopáusica con cáncer de mama avanzado en la que se considera oportuno tratamiento endocrino, se propone que la combinación del tamoxifeno, ácido zoledrónico con el agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante, es una alternativa estándar en el tratamiento (152), **Nivel de evidencia 1.**

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

Recomendación A

Se recomienda la ablación ovárica junto con terapia antiestrogénica periférica en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico.

Recomendación A

Se recomienda tamoxifeno como una opción de tratamiento, en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico sin crisis visceral, cuyos receptores de estrógenos son fuertemente positivos.

Terapia anti HER2 en cáncer de mama metastásico

- 41. ¿En mujeres con cáncer de mama metastásico cuál es la recomendación para la determinación de receptores hormonales en el tumor primario y/o en la metástasis?**

¿Cuál es el período óptimo de tratamiento?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

En pacientes con enfermedad metastásica cuyos tumores sobre expresan HER2, ya sea por inmunohistoquímica o técnicas de hibridación in situ, debe adicionar a la quimioterapia u hormonoterapia, medicamentos como trastuzumab u otros agentes anti HER2 como lapatinib, o fármacos más recientes tales como pertuzumab o TD-M1 y combinación de estos.(153)(154) **Nivel de evidencia 1.**

Los tres escenarios de aplicación de la terapia anti HER2 en enfermedad metastásica son los siguientes:

Pacientes que no reciben terapia previa, aquellas que recibieron trastuzumab en neo/adyuvancia y las que progresan mientras reciben terapia con trastuzumab. Para los dos primeros casos, se han publicado diversos estudios que muestran que la adición de la terapia con trastuzumab al momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica representa beneficio tanto en sobrevida global como en sobrevida libre de progresión. Estos resultados fueron agrupados por un metanálisis publicado en el (153) 2011, el cual si bien presenta varias debilidades metodológicas atribuidas a heterogeneidad importante entre los estudios y riesgo de sesgo, señala que la adición de trastuzumab a la terapia estándar en las pacientes con tumores que tienen sobreexpresión de HER2, proporciona beneficio en sobrevida global, HR 0.78 (CI 95% 0.67 - 0.91), sobrevida libre de progresión, HR 0.63 (IC 95% 0.53 - 0.74) y tiempo a la progresión, HR 0.56 (IC 95% 0.48 - 0.64). Del mismo modo la terapia logró obtener tasas más altas de respuesta tumoral, RR 1.67 (IC 95% 1.46 - 1.90), y por consiguiente beneficio clínico.

Un ensayo clínico abierto de dos grupos (155), **Nivel de evidencia 1**, en pacientes con enfermedad metastásica el cual evaluó la monoterapia con trastuzumab seguida de

docetaxel/trastuzumab después de la progresión, y se comparó con la misma combinación con quimioterapia de primera línea. El estudio incluyó 112 pacientes sin embargo el reclutamiento se suspendió ya que al realizar el análisis de los resultados dentro del estudio que las pacientes en tratamiento con quimioterapia de primera línea, tenían mejores resultados en sobrevida libre de progresión, HR 4.24 (IC 95% 2.48 - 7.24), y en sobrevida global, HR 2.72 (IC 95% 1.03 - 7.18) que las pacientes que recibían monoterapia (trastuzumab). El estudio concluye que en pacientes con enfermedad metastásica por cáncer de mama se debe considerar el uso de trastuzumab asociado a otro agente de terapia sistémica y no como monoterapia.

En tratamiento de primera línea con lapatinib en pacientes con cáncer de mama metastásico, fue evaluado en asociación a letrozol en un ensayo clínico (156), **Nivel de evidencia 1**. La adición de la terapia antiHER2 al tratamiento hormonal beneficios en términos de sobrevida libre de progresión, HR 0.71 (IC 95% 0.53 - 0.96) a 1,8 años de seguimiento mediano, sin beneficio en sobrevida global, HR 0.74 (IC 95% 0.5 - 1.1), a pesar de lograr mayores tasas de respuesta objetiva, OR 0.4 (IC 95% 0.2-0.9). Los eventos adversos grado 3 y 4 fueron más frecuentes en el grupo lapatinib-letrazole.

Un metanálisis (157) **Nivel de evidencia 1**, con 3 estudios y 2264 pacientes evaluó el efecto de la terapia con lapatinib asociada a quimioterapia u hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. No se evaluaron solamente pacientes con sobreexpresión de HER2, sino también aquellas que no tenían tal condición, este último grupo no obtuvo beneficio con la terapia, mientras que para las pacientes que si presentaban sobreexpresión del receptor HER2 se encontraba beneficios tanto en sobrevida global, HR 0,76 (IC 95% 0.6 - 0.96), como libre de progresión, HR 0.61 (IC 95% 0.5 - 0.74). También se encontró que las pacientes en terapia combinada con el agente biológico lograba mejores tasas de estabilización de la enfermedad que las que no la recibían, OR 2,23 (IC 95% 1,57 - 3,18). Al evaluar la toxicidad del tratamiento en el mismo análisis el estudio informó que la terapia con lapatinib era responsable de una mayor proporción de eventos adversos serios, OR 1.64 (IC 95% 1.21-2.23), que podría explicar la alta tasa de suspensión de la terapia OR 2.28 (IC 95% 1.04-4.97). Este metanálisis no informa pruebas de heterogeneidad.

Otro estudio denominado CLEOPATRA (158), **Nivel de evidencia 1** evaluó la adición de pertuzumab a la terapia, el cual se llevó a cabo en pacientes con enfermedad metastásica como tratamiento de primera línea, comparándolo a terapia con trastuzumab/docetaxel/placebo, logrando mejores resultados en sobrevida libre de progresión, HR 0.62 (IC 95% 0.51 - 0.75) y sobrevida global, HR 0.64 (IC 95% 0.47 - 0.88), con toxicidad aceptable con la adición de pertuzumab.

En pacientes con enfermedad progresiva a pesar de recibir trastuzumab, se ha considerado el cambio de terapia blanco basados en los resultados de dos estudios:

El ensayo clínico (159) **Nivel de evidencia 1** evaluó el beneficio de adicionar lapatinib a terapia con capecitabine y lo comparó frente a capecitabina sola, este estudio informó que la terapia combinada con el agente antiHER2 lograba mejores resultados en tiempo a la progresión HR 0.57 (IC 95% 0.43 - 0.77) y sobrevida libre de progresión, HR 0.55 (IC 95% 0.4 - 0.74); beneficio que fue común tanto para las pacientes que recibían el tratamiento antes y después de 8 semanas de la última dosis de trastuzumab. El estudio además encontró que la tasa de beneficio clínico era mayor en el grupo de intervención, OR 2.0 (IC 95% 1.2 -3.3), aunque esto no impactó en el número de muertes, HR 0.78 (IC 95% 0.55 - 1.12).

Un ensayo de fase III de moderada calidad (160), evaluó la efectividad de lapatinib en monoterapia, en pacientes con cáncer de mama metastásico en segunda o tercera línea de terapia, con lo cual se logró una mediana de sobrevida libre de progresión de 15.3 semanas, y de 79 semanas para sobrevida global. La tasa de beneficio clínico fue del 14.1% con 6% de enfermedad estable, estas respuestas se mantuvieron entre 9 y 42 semanas; sin embargo, se debe considerar que la toxicidad reportada fue importante con 47% de eventos cutáneos y 46% de las pacientes presentaron diarrea. Los resultados del estudio fase III EGF104900 (161), **Nivel de evidencia 1**, informa beneficio de la terapia combinada trastuzumab más lapatinib en sobrevida libre de progresión y beneficio clínico, al comparar con monoterapia de lapatinib. Las pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo con progresión de la enfermedad durante la terapia con trastuzumab fueron aleatorizadas a recibir trastuzumab más lapatinib o lapatinib en monoterapia. La terapia combinada trastuzumab más lapatinib informó beneficio en sobrevida libre de progresión HR 0.74 (IC 95% 0.58 - 0.94; P = .011) y en sobrevida global HR 0.74 (IC 95% 0.57 - 0.97; P =0.026) con una ganancia en tiempo mediano de sobrevida de 4.5 meses. La mejoría en la sobrevida global estuvo asociada con estado funcional ECOG 0, ausencia de compromiso visceral, menos de 3 sitios con lesiones metastásicas y menor tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la asignación aleatoria. El beneficio en sobrevida libre de progresión ya se había presentado en 2010(162), **Nivel de evidencia 1**.

Otro estudio (163) **Nivel de evidencia 1**, que incluyó 156 de 482 pacientes que se habían planificado reportó el beneficio de trastuzumab más allá de la progresión. Las pacientes previamente tratadas con este agente y un taxano fueron aleatorizadas a terapia con capecitabina sola o en combinación con trastuzumab. Este estudio informó que existe mejoría con la terapia combinada en la respuesta global (OR 2.50; P=0.0115), enfermedad estable por más de 24 semanas con tasa de beneficio clínico de 75.3% vs 54%, (OR 2.59; P=.0068), así como en sobrevida libre de progresión, HR 0.69 (IC 95% 0.48 - 0.97 P=0.0338), aunque sin impacto en sobrevida global, HR 0.7 (IC 95% 0.47 - 1.22). No se describe aumento de la toxicidad con la administración de trastuzumab más allá de la progresión. Sin embargo este estudio se terminó tempranamente por lo cual puede carecer de poder. Un análisis post

hoc mostró que en pacientes quienes habían recibido terapia anti HER2 como tercera línea (trastuzumab o lapatinib) la sobrevida global era mayor que en quienes no habían recibido como tercera línea otra terapia antiHER2, HR 0.63; P=0.02 (18.8 meses versus 13.3 meses).

Finalmente un ensayo clínico fase III denominado EMILIA, ASCO 2012(164) **Nivel de evidencia 1**, informa la experiencia con trastuzumab emtansine (T-DM1). Pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tratadas previamente con taxanos y trastuzumab fueron aleatorizadas para recibir trastuzumab emtansine (T-DM1) o capecitabina más lapatinib hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presentara toxicidad inmanejable. Se observó mejoría significativa en la sobrevida libre de progresión en quienes recibieron T-DM1 respecto al grupo con capecitabine más lapatinib (9.6 versus 6.4 meses); HR 0.65 (IC 95% 0.54–0.77; p <0.0001). En quienes recibieron T-DM1 los eventos adversos grado 3 más frecuentes fueron: trombocitopenia (12.9% versus 0.2%), elevación de AST (4.3% versus 0.8%), y elevación de ALT (2.9% versus 1.4%). En pacientes con lapatinib más capecitabine la diarrea fue frecuente (20.7%).

Recomendación A

En personas con cáncer de mama metastásico se recomienda la determinación de receptores hormonales y HER 2 en el tumor primario y/o en la metástasis con el objetivo de planificar el tratamiento.

Recomendación A

En con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, sin terapia anti HER2 previa, se recomienda el uso de trastuzumab, asociado o no a otro agente anti HER2, quimioterapia o terapia hormonal.

Recomendación A

En personas que están recibiendo trastuzumab y presentan progresión de la enfermedad se recomienda cambiar a anticuerpo monoclonal conjugado.

Recomendación A

En personas que ya recibieron trastuzumab y presentan progresión de la enfermedad, después de 1 año de haber finalizado terapia, se recomienda reiniciar trastuzumab, en neoadyuvancia o adyuvancia.

La siguiente tabla resume el tratamiento sistémico recomendado según subtipo de cáncer de mama metastásico. Está basada en las en las Guías de Práctica Clínica de ESMO (165) **Nivel de evidencia 4** y en la Guía ASCO (166) **Nivel de evidencia 4**.

Subtipo	Carga tumoral	Tipo de terapia	Estudios	Observaciones
HER2 NEGATIVO Receptor de estrógeno (+)	Sin crisis visceral	Terapia hormonal	TAMRAD (Tam+everolimus) BOLERO (Exe+everolimus) 2	HR 045 p.007 y TTP 4.5.vs 8.6m PFS: 11.4 vs 4.1 HR 038 p <0.0001 OS: HR 0.89 p=007
	Con crisis visceral	Quimioterapia		
Receptor de estrógeno (-)	Sin enfermedad extensa visceral.	Quimioterapia monodroga.		
	Con enfermedad extensa visceral	Evaluación poliquimioterapia		
HER2 POSITIVO Receptor de estrógeno (+)	Sin enfermedad extensa visceral	Terapia hormonal + bloqueo HER2 (TZ o LP)	TZ+ Anastrazol LP+ Letrozole	
	Con enfermedad extensa visceral	Quimioterapia + bloqueo/dual HER2	Cleopatra (Pert+TZ+Doc):	HR 0.68 p=0.0002 y sobrevida global 56.2 vs 40.8 meses.
			T-DM1 (Emilia)	OS 30.9 vs 25.1 meses; HR: 0.68; 95% CI, 0.55 a 0.85: p<0.001 y PFS 9.6 vs 6.4 meses; HR 0.65; p<0.001.
			MA.31: Taxano+TZ vs Taxano + Lapatinib	PFS 8.8 vs 11.4m, no diferencia OS y mayor toxicidad lapatinib.
			CEREBEL: lapatinib + Capecitabina vs TZ+ capecitabina.	PFS 6.6 vs 8.0 meses
Receptor de estrógeno (-)	Sin enfermedad extensiva visceral	Quimioterapia + bloqueo/dual HER2	Cleopatra	
	Con enfermedad extensiva visceral	Quimioterapia + boqueo/dual HER2		

42. ¿Cuál es el beneficio del uso de agentes modificadores de metabolismo óseo en mujeres con cáncer de mama metastásico?

Síntesis de evidencia

En una Revisión sistemática de la Colaboración Cochrane 2013(167), **Nivel de evidencia 1**, evaluó el efectos de los bifosfonatos y otros agentes modificadores del metabolismo óseo en eventos musculo esqueléticos, calidad de vida, recurrencia y sobrevida en mujeres con cáncer de mama con metástasis óseas, en mujeres con cáncer de mama avanzado sin evidencia clínica de metástasis óseas, y en mujeres con cáncer de mama estadio I y II. Los agentes considerados en esta revisión fueron: denosumab, ácido zoledrónico, pamidronato, clodronato, ibandronato.

Para esta revisión se consideraron las siguientes intervenciones:

- El uso de cualquier bifosfonato administrado oralmente o intravenoso en cualquier dosis y duración del tratamiento.
- El uso de otros agentes modificadores del metabolismo óseo administrados en cualquier dosis y duración del tratamiento.

Se incluyeron 34 ensayos clínicos randomizados. En 9 estudios que consideraron un total de 2.806 pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, que compararon bifosfonatos con placebo o ningún bifosfonato. Los bifosfonatos redujeron el riesgo de eventos esqueléticos en un 15% (RR: 0.85; 95% IC: 0.77 - 0.94; p=0.001)

Este beneficio fue más efectivo con ácido zoledrónico (RR 0.59; 95% IC 0.42 - 0.82); el pamidronato redujo el riesgo de eventos musculo esqueléticos con un RR 0.77 (95% IC 0.69 - 0.87); el ibandronato redujo el riesgo de estos eventos con un RR 0.80 (95% IC 0.67 - 0.96). Sólo en un estudio con gran cantidad de pacientes se confirmó al menos una equivalencia en la eficacia al comparar el ácido zoledrónico con pamidronato.

En 3 estudios que reunieron un total de 3.405 pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas en que se compararon bifosfonatos subcutáneos, denosumab fue más efectivo en reducir el riesgo de eventos musculo esqueléticos (RR 0.78:95% IC 0.72 - 0.85; p <0.00001).

En 12 estudios los bifosfonatos redujeron la tasa de eventos musculo esqueléticos. La mediana de reducción fue 28% en un rango de 14% a 48%, con una reducción del riesgo estadísticamente significativa en 10 de estos estudios.

Mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas tratadas con bifosfonatos muestran demora en el tiempo de aparición de eventos musculo esquelética. En 6 estudios se compararon los bifosfonatos con placebo o con ningún bifosfonato, el tratamiento con bifosfonatos alivió significativamente el dolor óseo.

Respecto a la calidad de vida en dos de cinco estudios en que compararon bifosfonatos (ambos usaron ibandronato), el tratamiento con bifosfonatos no parece afectar la sobrevida en mujeres con cáncer de mama y metástasis óseas. Cuando se comparó la demora en la aparición de un evento el ácido zoledrónico iv y denosumab redujeron la tasa de eventos, la demora en el tiempo en la aparición del evento y prolongaron el tiempo de la aparición del dolor para aquellos pacientes que no presentaban dolor y los que presentaban un leve dolor al momento de la medición; pero no hubo diferencias en la sobrevida entre pacientes tratados con denosumab y ácido zoledrónico.

La revisión informa que el uso de bifosfonatos en mujeres con cáncer de mama con metástasis óseas está considerado en las guías de práctica clínica de la Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011, que recomienda la posibilidad de elegir: Pamidronato cada 3 a 4 semanas o Zoledronato cada 3 a 4 semanas o Denosumab subcutáneo cada 4 semanas.

Recomendación A

En cáncer de mama con metástasis óseas se recomienda el uso de agentes modificadores del metabolismo óseo, que son efectivos en retrasar la aparición de eventos esqueléticos.

43. ¿Cuál es la efectividad de la cirugía en el manejo locorregional del cáncer metastásico?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

De acuerdo a una guía de práctica clínica el manejo inicial de pacientes estadio IV se enfoca en la terapia sistémica cuyo objetivo fundamental es el control de las metástasis. (1),

Una revisión sistemática que incluyó diez estudios retrospectivos realizada en 2010(168) informó un efecto favorable de la resección quirúrgica del tumor primario sobre el pronóstico de pacientes con cáncer de mama metastásico. El análisis informó una reducción en la mortalidad (HR 0.65, IC 95% 0.59-0.72) a favor de las pacientes que fueron llevadas a cirugía. Los valores de hazard ratio en los estudios individuales mostraron un rango entre 0.47 y 0.71 (169) **Nivel de evidencia 3**. Sin embargo, la revisión de las características de las pacientes incluidas en estos estudios podrían ser útiles en la selección de pacientes con mayor beneficio del manejo quirúrgico. Pacientes con volúmenes tumorales que sean potencialmente resecables con márgenes negativas, con enfermedad metastásica estable luego del manejo sistémico y buen estado funcional parecen ser las mejores candidatas. Existen estudios en curso para identificar el subgrupo de pacientes candidatas a este procedimiento(170), **Nivel de evidencia 3**

Las siguientes hipótesis han sido postuladas y que explicarían el beneficio de la resección quirúrgica del tumor primario sobre la sobrevida en pacientes con enfermedad metastásica, (169):

- El tumor primario puede tener un papel protagónico en la diseminación metastásica actuando como un reservorio de células madre tumorales las cuales van acumulando nuevas mutaciones.
- El tumor primario produce liberación de factores de crecimiento y de proliferación, dando señales estimuladoras que pueden desempeñar un papel en la implantación y el crecimiento de las lesiones metastásicas.
- Inmunosupresión inducida por tumor.

Se requieren más ensayos clínico controlados para entregar una respuesta definitiva respecto al beneficio de la resección del tumor primario en pacientes con cáncer de mama estadio IV, (171).

Recomendación C

La cirugía locorregional (primaria) en cáncer avanzado debe discutirse en Comité Oncológico, no debe ofrecerse como una práctica de estándar.

44. ¿Cuál es la efectividad de la radioterapia en el manejo locorregional de un paciente con metástasis?

Síntesis de evidencia⁽⁴⁷⁾

El tratamiento de la enfermedad avanzada debe adaptarse a la 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.

En un ensayo clínico aleatorizado (172), **Nivel de evidencia 1.**, que trató un total de 48 pacientes con metástasis única cerebral y que fueron aleatorizados en dos grupos. Un grupo (25 pacientes) fue sometido a resección quirúrgica del tumor seguido de radioterapia. Un segundo grupo de pacientes (23 pacientes) se le realizó biopsia por aguja y radioterapia. Otros seis pacientes (11%) fueron excluidos del estudio debido a que 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 segundo grupo (5 de 25 (20%) versus 12 de 23 (52%), $p>0.02$). La sobrevida general fue significativamente mayor en el grupo quirúrgico (media 40 semanas en el

grupo quirúrgico versus 15 semanas en el segundo grupo, $p<0.01$) y los pacientes tratados con cirugía continuaron siendo funcionalmente independientes por más tiempo (media, 38 semanas vs. 8 semanas en el segundo grupo, $p<0.005$). El estudio informa 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 sólo con radioterapia.

El mismo estudio plantea que si se detecta una lesión metastásica única se recomienda su extirpación por dos razones:

- a) descartar un segundo tumor primario (tal como ocurre en una alta proporción de nódulos pulmonares únicos en pacientes con un antecedente de cáncer de mama);
- b) la resección se puede asociar a un incremento del tiempo sin progresión, si bien sólo se ha podido demostrar en un estudio aleatorizado en el caso de metástasis cerebral única en pacientes con tumor primario de mama. En el estudio ya mencionado, las pacientes con una lesión única cerebral fueron aleatorizadas a intervención quirúrgica y radioterapia posterior frente a biopsia y radioterapia exclusiva (172).

En cuanto al manejo de metástasis cerebrales múltiples, no hay estudios específicos sobre cáncer primario de mama. El estudio (EORTC 22952-26001), (173) **Nivel de Evidencia 1**, comparó la radioterapia adyuvante de todo el cerebro versus la observación después de la radiocirugía o la resección quirúrgica de una a tres metástasis cerebrales en pacientes con tumor primario de pulmón, mama, riñón, colon-rectal, melanoma, cuyo resultado muestra que reduce las recaídas y las muertes neurológicas intracraneales, pero no mejora la duración de la independencia funcional y la sobrevida global.

La guía de práctica clínica de Escocia, Management of breast cancer in women. SIGN 2007 que reporta los resultados de una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con 9,415 participantes, que no mostró beneficio en el uso de radiocirugía y radioterapia adyuvante de todo el cerebro versus solo radioterapia(174). **Nivel de evidencia 4**.

Un estudio phase III, de 359 pacientes, 199 recibieron radiocirugía, y 160 cirugía. En el grupo de radiocirugía, 100 pacientes fueron asignados a observación (OBS), y 99 fueron 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 OBS 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 sobrevida 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 frecuencia después de la OBS que después de la WBRT. Progresión intracraneal

causó la muerte en 78 (44%) de 179 pacientes en el grupo OBS y en 50 (28%) de 180 pacientes en el grupo de radioterapia. El estudio concluye 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 sobrevida global (173).

Una revisión sistemática realizó un meta-análisis (175), **Nivel de evidencia 1** que incluyó 30 ensayos clínicos con 9.415 participantes. Cuatro ensayos no informaron 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 sobrevida a los seis meses (RR: 1.10, IC 95% 0.96, 1.27). Cinco estudios tampoco informaron 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). Añadir radiosensibilizadores en cinco ensayos clínicos aleatorizados no informó beneficios adicionales a la WBRT, sea en tiempo de sobrevida general (RR: 1.01, IC95% 0.92, 1.11) o tasas de respuesta del tumor cerebral (RR: 0.89 IC95% 0.73, 1.09). Dos ensayos clínicos aleatorizados no informaron beneficio en la sobrevida global a los 12 meses (RR: 1.20, IC 95% 1.06, 1.37) con el uso de 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 mejoría en Karnofsky y reducción de dosis de dexametasona.

Recomendación A

En cáncer de mama con lesión metastásica cerebral resecable, se recomienda tratamiento local (cirugía o radiocirugía), seguida de radioterapia.

45. ¿Cuál es la utilidad del PET en la evaluación de la respuesta a tratamiento en mujeres con cáncer metastásico?

Síntesis de evidencia

Varias modalidades de imágenes, incluyendo ultrasonido, resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (CT), tomografía de emisión de positrones (PET), PET-CT y la cintigrafía ósea se utilizan para evaluar los efectos del tratamiento para el cáncer de mama metastásico. Sin embargo, como se describe en las directrices de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), faltan pruebas con respecto a la precisión y la eficacia de estas modalidades para evaluar el tratamiento del cáncer de mama metastásico, a pesar de que el tipo y resultados de la proyección de imagen pueden afectar fuertemente los resultados y su uso inadecuado podría conducir a sobretratamiento o subtratamiento. Además, las modalidades de

imágenes varían sustancialmente en costo lo que ratifica la necesidad de determinar si las pruebas más caras son realmente costoefectivas.(166)(177) **Nivel de Evidencia 1.**

Según estudios preliminares de tamaño pequeño, el PET puede ser usado para predecir la respuesta a terapias target. La fluorodesoxiglucosa (FDG) y otros agentes de imágenes PET pueden utilizarse para detectar las ubicaciones físicas de cánceres de mama y proporcionar información sobre biología y heterogeneidad de la enfermedad. Un estudio con 38 pacientes mostró que (F-fluoro-17 β -estradiol- standardized uptake value), FES SUV antes de la iniciación de la nueva terapia puede dar información sobre la expresión de receptores estrogénicos, informar acerca de la heterogeneidad del receptor tumoral y predecir en respuesta a la terapia endocrina. Un bajo nivel de FES SUV predice la falta de respuesta a la terapia endocrina. Esto es particularmente útil en el contexto del cáncer de mama metastásico de dominio óseo en el cual la valoración clínica de la respuesta terapéutica puede ser un desafío (178) **Nivel de Evidencia 2**

FLT-PET puede ser útil para evaluar la respuesta a la terapia en cáncer de mama ER-positivo, aunque los estudios actuales no logran acuerdo y se necesitan más ensayos para entender completamente la utilidad de la FLT-PET en el paciente de cáncer de mama, concluyen que no debe considerarse un sustituto del índice de proliferación. Imágenes seriadas de FDG-PET pueden utilizarse para seguir la respuesta de la enfermedad 2 a 3 meses después de la iniciación del tratamiento en el contexto de neoadyuvancia y enfermedad metastásica. FDG-PET aplicado tempranamente después de la iniciación de la terapia, incluyendo el tratamiento endocrino, puede evaluar también específicamente aumentos precoces en la respuesta a agonistas o disminución temprana en la respuesta a antagonistas. Esto permite identificar las pacientes que tienen probabilidades de responder al tratamiento. Lo importante, FDG-PET seriado para estos casos, puede predecir sobrevida libre de enfermedad. (179) **Nivel de Evidencia 3.**

Recomendación C

En casos con enfermedad metastásica, discutidos en comité oncológico se puede utilizar PET para evaluar respuesta al tratamiento.

5. SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO

- 46. ¿Cuál es la utilidad del Ca 15-3 en la evaluación de la respuesta a tratamiento en mujeres con cáncer metastásico?**

Síntesis de evidencia

Se analizó un ensayo clínico fase III (180), **Nivel de evidencia 1**, cuyo objetivo fue desarrollar un modelo predictivo de progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama sin enfermedad medible en la primera línea de quimioterapia.

Se consideró los datos de un estudio fase III multicéntrico para el desarrollo del modelo de predicción, que utilizó el antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA 15-3 para medir la progresión de la enfermedad, en que incluyeron 97 pacientes sin que la elevación de CEA y CA 15-3 al inicio del estudio fueran condiciones necesarias para la elegibilidad. En este ensayo, los pacientes fueron asignados al azar en tres grupos: aquellos que recibieron seis ciclos de terapia AC [doxorubicina (A), 40 mg / m², el día 1; ciclofosfamida (C) 500 mg / m², 1 día, una vez cada 3 semanas (Q3W)], los que recibieron seis cursos de tratamiento con docetaxel (docetaxel, 60 mg / m², Q3W), y aquellos que recibieron tres ciclos de terapia alterna AC y la terapia de docetaxel. La terapia de combinación trastuzumab no estaba disponible para los pacientes con cáncer metastásico o recurrente de mama durante el período de inscripción del estudio. El outcome principal fue el tiempo desde el primer día de la quimioterapia hasta la progresión (TTP). Los pacientes sin progresión fueron observados hasta el último día del seguimiento. Para los efectos de este estudio, se recuperaron los registros clínicos de los 97 pacientes del estudio fase III con lesiones medibles cuya respuesta a la quimioterapia había sido evaluada de manera prospectiva y cuyos CEA y CA 15-3 habían sido medido en intervalos de hasta 42 días en el ensayo de fase III. Después de cada dos ciclos de quimioterapia, las evaluaciones rutinarias de las respuestas al tratamiento de las lesiones medibles se llevaron a cabo de acuerdo con los criterios de la OMS.

Para probar este modelo predictivo se utilizaron los datos de 63 pacientes que tuvieron los siguientes criterios: enfermedad no medible de acuerdo a RECIST versión 1.0, tratamiento con primera línea para cáncer metastásico medidos con CEA y Ca 15-3 y medidos en intervalos hasta completar 42 día de quimioterapia. Los resultados de este estudio consideraron el porcentaje de cambios en los niveles CEA y CA 15-3 en pacientes con segundo y tercer curso de quimioterapia y fueron divididos de acuerdo a los que tuvieron enfermedad progresiva (N=10) y los que no tuvieron enfermedad progresiva (N=53) La diferencias en TTP entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (HR 0.437;P=0.021)

En la actualidad, la aplicación clínica más importante de CA 15-3 es en supervisar el tratamiento en pacientes con cáncer de mama avanzado que no es evaluable por procedimientos clínicos o radiológicos existentes

Recomendación A

En enfermedad metastásica sin enfermedad medible se recomienda realizar CA 15-3 en el seguimiento. No se recomienda su uso rutinario.

47. ¿Cómo debe efectuarse el seguimiento post tratamiento de mujeres con cáncer de mama?

Síntesis de evidencia⁽¹⁾

Los objetivos del seguimiento en los pacientes sobrevivientes al cáncer de mama son: detección y manejo de recurrencia local, a distancia y de segundas neoplasias primarias de mama, detección y manejo de efectos secundarios del tratamiento a largo plazo, manejo de la terapia hormonal adyuvante, reconocer síndromes genéticos asociados y promocionar un estilo de vida saludable(23), **Nivel de evidencia 4**.

La Guía clínica de la NICE aconseja seguimiento de las pacientes después del tratamiento del cáncer de mama en un entorno hospitalario por un mínimo de tres años. La más reciente directriz NICE no mencionó el período de seguimiento. Se concluyó que los estudios disponibles no pudieron indicar un ideal de frecuencia de seguimiento. (181), **Nivel de evidencia 3**.

Aunque los estudios demostraron que la mamografía tenía alta sensibilidad y especificidad en la detección de cáncer de mama recidivante ipsilateral y nuevo cáncer contralateral, los estudios observacionales (New Zealand) concluyeron que el seguimiento rutinario con mamografía no mejoró directamente la sobrevida en los pacientes tratados por cáncer de mama. En contraste, un metanálisis concluyó que la detección de recurrencia loco-regional o contralateral en pacientes asintomáticas durante el seguimiento mejoraba la sobrevida en comparación con la detección tardía sintomática(182), **Nivel de evidencia 3**.

El requisito mínimo para el seguimiento regular de un cáncer de mama primario es una revisión clínica cada tres meses durante el primer año, luego cada seis meses por cinco años y luego revisión anual(183)**Nivel de evidencia 4**.

La historia clínica y la exploración física deben ser realizadas durante el seguimiento. No existe evidencia que los exámenes de sangre y diagnóstico por imagen mejoren la sobrevida o la calidad de vida por sobre lo logrado por el examen físico en la detección de metástasis a

distancia. También se recomienda al paciente realizar el autoexamen de mamas mensualmente.(23).

En la guía de práctica clínica de la Sociedad Americana Oncológica del año 2013 (184) **Nivel de evidencia 4** describen recomendaciones en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama y su manejo después del primer tratamiento con intento curativo. La búsqueda de evidencia estableció como criterios de inclusión revisiones sistemáticas, tres de ellas tenían metanálisis y 5 ensayos clínicos randomizados. Esta guía clínica realiza las siguientes recomendaciones:

- Toda mujer debería contar con una cuidadosa historia clínica y debe ser examinada cada 3 a 6 meses en los primeros 3 años después de la terapia primaria, cada 6 y 12 meses en los próximos dos años y luego anualmente.
- La historia clínica el examen físico, y el monitoreo de la paciente debe ser realizado por un médico con experiencia.
- Los médicos deberían educar a las pacientes sobre los síntomas de recurrencia incluyendo el aumento de volumen, dolor óseo, dolor de pecho, disnea, dolor abdominal o dolores de cabeza persistentes.
- Las mujeres con alto riesgo de síndrome de cáncer de mama familiar deberían ser derivadas a consejería genética. Los siguientes criterios deben ser considerados para derivar a consejería: mujeres con descendencia judía de Europa oriental, mujeres con historia personal de cáncer de ovario a cualquier edad o cualquier pariente de primer o segundo grado diagnosticado antes de los 50 años; dos o más parientes de primer y segundo grado diagnosticado con cáncer de mama a cualquier edad; pacientes o parientes con diagnóstico de cáncer de mama bilateral e historia de cáncer de mama en parientes de sexo masculino.
- Todas las mujeres deberían ser aconsejadas para realizarse autoexamen de mama mensualmente.
- En mujeres tratadas con terapia conservadora deberían tener su primera mamografía post-tratamiento no antes de 6 meses después de la radioterapia. Posteriormente la mamografía debería ser realizada cada 6 a 12 meses para vigilar las posibles anormalidades, en los tres primeros años. La mamografía debería ser realizada anualmente si se logra la estabilidad en los resultados mamográficos después de finalizada la terapia locorregional y luego continuar cada dos años.
- Se recomienda el seguimiento regular ginecológico. En mujeres que están recibiendo tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer de endometrio y se les debe aconsejar

informar de cualquier sangramiento vaginal. Un largo seguimiento a intervalos puede ser apropiado para las mujeres con histerectomía total y ooforectomía.

- El riesgo de recurrencia de cáncer de mama continúa a los 15 años posteriormente después del tratamiento primario. Se recomienda la continuidad del cuidado con controles realizados por un médico con experiencia en el monitoreo de pacientes con cáncer y en el examen de la mama incluyendo el examen de mamas irradiadas. El seguimiento por **médico de atención primaria capacitado** parece conducir a los mismos resultados que el realizado por especialista.
- En pacientes con cáncer de mama estadio I y II (tumor <5 cm y < 4 linfonodos comprometidos) es deseable el seguimiento exclusivo por especialistas. El cuidado de estos pacientes puede ser transferidos al cuidado de médico general un año después del diagnóstico. Si el cuidado es transferido al médico de atención primaria, tanto el médico como el paciente deberían conocer la estrategia más adecuada de seguimiento. Volver a derivar al paciente para su evaluación oncológica puede ser considerado una necesidad, especialmente si el paciente está recibiendo terapia endocrina.

La guía de práctica clínica informa que las siguientes acciones no están recomendadas:

- No se recomienda realizar exámenes de sangre de manera rutinaria.
- No se recomienda realizar estudios imagenológicos de manera rutinaria, tales como radiografías de tórax, cintígrama óseo, ecografía de hígado y tomografía computada, FDG, PET, resonancia magnética.
- No se recomienda utilizar los marcadores tumorales CA 15-3 o CA 27.29 en pacientes con cáncer de mama después de la primera terapia.
- No se recomienda el uso de CEA en pacientes con cáncer de mama después de la primera terapia.

Recomendación C

En cáncer de mama ductal *in situ* la primera mamografía de seguimiento debe realizarse a los 6 meses de finalizada la radioterapia adyuvante, se sugiere seguimiento clínico cada 6 meses los primeros 3 años y después seguimiento anual. Se debe hacer mamografía anual.

El riesgo de recaída locorregional en CDIS de la mama varía de un 6% al 15% posterior a cirugía conservadora más radioterapia y el 50% de estas recaídas se presentan como carcinoma invasivo(185) **Nivel de evidencia 4**, (186)**Nivel de evidencia 1**. No existen estudios clínicos aleatorizados que comparen seguimiento intensivo con imágenes y laboratorios versus seguimiento clínico únicamente en pacientes con CDIS. Sin embargo, los

estudios de este tipo en carcinoma ductal invasivo no han podido demostrar un beneficio en cuanto a sobrevida global y específica para cáncer (187),(188)(189), **Nivel de evidencia 1**, por lo que es poco probable que exista un beneficio en pacientes con CDIS con sobrevida específica para cáncer del 98% a 15 años.

La recomendación es realizar seguimiento clínico por especialista de mama cada 6 meses los primeros 3 años y continuar cada año con seguimiento clínico y mamografía bilateral de tamización cada año después de los primeros 6 meses del postoperatorio. Los pacientes en tratamiento adyuvante con tamoxifeno deben ser valorados cada 4 meses para monitorizar posibles efectos secundarios del medicamento.

Recomendación C

Se sugiere de seguimiento clínico cada 6 meses los primeros 3 años y después seguimiento anual. Se debe realizar mamografía anual.

48. ¿Cuál es la efectividad de la resonancia magnética en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama?

Síntesis de evidencia

En mujeres tratadas previamente de cáncer de mama la vigilancia mamográfica es útil para la detección temprana de la recurrencia del tumor o para confirmación de la ausencia de una cáncer recurrente como también para la detección de los canceres contralaterales.

En una revisión sistemática de literatura (189), **Nivel de evidencia 1**, el objetivo fue determinar el desempeño de los test de vigilancia mamográfica sola o en combinación con otros test, detectando recurrencia de tumores de mama ipsilateral y/o metacrónico contralateral.

Un segundo objetivo fue comparar la vigilancia mamográfica realizada con distintas alternativas de test, un solo test o en combinación.

Se consideraron los siguientes objetivos:

- Desempeño del test en el diagnóstico de recurrencia del tumor en mama ipsilateral en mujeres como vigilancia rutinaria.
- Desempeño del test en el diagnóstico de recurrencia del tumor en mama ipsilateral en mujeres sin vigilancia en forma rutinaria

- Desempeño del test en el diagnóstico de cáncer de mama metacronico contralateral en mujeres con vigilancia rutinaria
- Desempeño del test en el diagnóstico de cáncer de mama metacronico contralateral en mujeres sin vigilancia en forma rutinaria

En la búsqueda de evidencia se identificaron 2061 estudios en distintas bases de datos cubriendo un periodo de tiempo entre 1990-2009, 246 fueron analizados a texto completo y fueron evaluados con un instrumento de evaluación de calidad. Finalmente se consideraron 9 artículos para este análisis.

Respecto al desempeño del test en el diagnóstico de recurrencia del tumor en la mama ipsilateral (189), informaron el desempeño en la vigilancia mamográfica utilizando resonancia magnética y examen clínico en la vigilancia rutinaria de los pacientes. Estos estudios reportaron para la resonancia magnética un 86% de sensibilidad y 100% de especificidad, para el examen clínico un 50% y 89% respectivamente. En el segundo estudio (190) no informaron respecto a especificidad para la resonancia magnética o para el examen clínico. Se informó una alta sensibilidad para la resonancia y la vigilancia mamográfica combinada con el examen clínico (ambos 100%) mientras que mayor especificidad para la vigilancia mamográfica (97%). Igualmente un alta especificidad de 93% fue informada para la resonancia magnética. La sensibilidad más baja fue para el examen clínico (50%) y la más baja especificidad fue para la vigilancia mamográfica combinada con el examen clínico (67%).

En pacientes sin vigilancia rutinaria la media de la sensibilidad estuvo en el rango de 71% (50% a 83%) y la especificidad fue de 63% (57% a 75%). Para la resonancia magnética los estudios (191)(192)(193) **Nivel de evidencia 3** involucrando un total de 193 pacientes informaron una sensibilidad de un 93% y 100% de especificidad (dos estudios) y la media estuvo en un rango de especificidad de 94% (88% a 96%). Otros dos estudios informaron el desempeño del ultrasonido con sensibilidades de 43% y 87% y especificidad de 31% y 73% respectivamente. Para el examen clínico, la sensibilidad fue de 43% y 62% para la especificidad de 56% y 49% respectivamente. La más alta sensibilidad que fue de un 100% y especificidad (96%) fue para la resonancia magnética. La sensibilidad más baja fue de 43% tanto para la ecografía y el examen clínico, y la especificidad más baja fue para la ecografía en un 31%.

Respecto a desempeño de los test en el diagnóstico de cáncer metacronico contralateral. Los estudios (189), informaron para la resonancia magnética una sensibilidad entre 67% y 91% y especificidad entre 50% y 90%.

Un sólo estudio informó respecto al desempeño de la vigilancia mamográfica, examen clínico y combinaciones de test. La más alta sensibilidad informada (100%) fue para la vigilancia mamográfica, examen clínico, ecografía y resonancia magnética (194). Mientras

que la más alta especificidad fue informada para combinación de mamografía y ecografía (8). La sensibilidad más baja de un 0% fue para el examen clínico y la especificidad más baja fue para la vigilancia mamográfica con resonancia magnética y el examen clínico (todas un 50%)(190)

El desempeño de los test en el diagnóstico de recurrencia del tumor en la mama ipsilateral y contralateral metacronico fue abordado en un sólo estudio que informó el rendimiento global de la prueba para el diagnóstico El estudio evaluó el uso de ecografía en la vigilancia rutinaria informando una sensibilidad de 71% y una especificidad de 98%.

La revisión sistemática(189) concluye que los hallazgos de los estudio sugieren que la resonancia magnética puede ser considerada por tener un más alto valor diagnóstico que la vigilancia mamográfica en mujeres previamente tratadas por un cáncer de mama primario. De la combinación de test informados, la vigilancia mamográfica combinada con ecografía mamaria podría ser considerada para una mayor precisión para la detección del cáncer de mama metacronico contralateral. Sin embargo estos resultados deberían ser interpretados con precaución debido a la escasez de datos para todas las pruebas de diagnóstico disponibles para la vigilancia del cáncer de mama.

Recomendación C

Durante el seguimiento post tratamiento, no se recomienda la resonancia magnética de la mama.

49. ¿Cuál es la efectividad de la ecografía en el seguimiento de mujeres con cáncer de mama?

Síntesis de evidencia

Los programas de cáncer de mama en el seguimiento de los pacientes no incluyen la ecografía de mama en mujeres asintomáticas. En un estudio prospectivo de optimización del seguimiento en cáncer de mama plantea (195), **Nivel de Evidencia 3**, cuyo objetivo fue investigar la eficacia de la ecografía de mama en la detección de recurrencias previamente ocultas. Se seleccionaron 735 pacientes con antecedentes de cáncer de mama. Se evaluó la misma población de pacientes antes (programa de seguimiento de rutina) y después (programa de estudio de seguimiento) la introducción de un examen de ecografía adicional. En el programa de seguimiento de rutina 245 de 735 pacientes (33,3% [IC del 95% intervalo (CI): 29,9-36,7]) tuvieron una ecografía debido a los hallazgos mamográficos locales o anormales. 490 de 735 pacientes (66,7% [IC 95%: 63,3-70,1]) se consideraron inicialmente asintomáticos y recibió una ecografía adicional exclusivamente dentro del programa de seguimiento del estudio. Todos los resultados de los exámenes positivos fueron seguidos por biopsia con aguja gruesa acelerado. El programa de seguimiento de rutina llevado a una

biopsia en 66 de 735 pacientes (9,0%) que revelan un cáncer recurrente en 27 casos (3,7%). El estudio de seguimiento con la ecografía adicional condujo a otras 21 biopsias elevando el número total de pacientes que tuvo que someterse a una biopsia del 9,0% (IC del 95%: 6,9 a 11,1) a 11,8% (IC del 95%: 9,5 a 14,2). Por último, se diagnosticó una lesión maligna previamente oculta en otros seis pacientes que seguían este protocolo. Por lo tanto, la tasa de recidivas detectadas aumentó de 3,7% (IC del 95%: 2,3 a 5,0) en el programa de seguimiento de rutina a un 4,5% (IC del 95%: 3,0 a 6,0) en el programa de seguimiento del estudio ($p = 0,041$).

Recomendación C

En el seguimiento post tratamiento no se recomienda el uso rutinario de ecografía mamaria.

6. RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

El tratamiento de cáncer de mama favorece la conservación de la mama cuando es apropiado en los estadios I y II. Sin embargo la tasa de mastectomía se mantiene alta en nuestro país debido en parte al diagnóstico tardío de la enfermedad. Los efectos secundarios de la mastectomía suelen ser muy importantes y la reconstrucción mamaria es una alternativa efectiva y segura.

Una revisión sistemática por Shea et al., 2014 (196) **Nivel de evidencia 1**, cuyo objetivo fue proporcionar estrategias basadas en la evidencia para pacientes candidatas a la reconstrucción mamaria, incluyó metanálisis, directrices, ensayos clínicos y estudios comparativos publicados entre 1980 y 2013 utilizando las bases de datos PubMed y EMBASE. También se realizó búsqueda en National Guidelines Clearinghouse y SAGE directorio, así como sitios web de los desarrolladores de guías.

La revisión exhaustiva antes mencionada responde varias de las preguntas hechas por el Grupo Elaborador de la Guía, en consecuencia el análisis a continuación se basa enteramente en este documento.

50. ¿Cuáles son las alternativas de cirugía reconstructiva mamaria?

Síntesis de evidencia

Las principales modalidades de cirugía reconstructiva mamaria son los implantes prostéticos protésicos aplicados en una fase o dos fases (expansor inmediato/implante); colgajo con tejido autólogo y combinaciones de ambos (197)(198). **Nivel de Evidencia 4**. Siendo la reconstrucción protésica, la técnica utilizada más frecuentemente en Chile y en el mundo.

Los tipos de colgajo con tejido autólogo son:

- TRAM: Se trata de tejido, incluido el músculo, que proviene de la parte inferior del abdomen. Es el tipo de tejido que más comúnmente se usa para la reconstrucción del seno.
- DIEP: Se trata de tejido que proviene del abdomen al igual que el colgajo TRAM, pero sólo tiene piel y grasa, sin sacrificar el músculo recto abdominal.
- Lat Dorsi: Se trata de tejido que proviene de la espalda, parte media y el costado, (dorsal ancho).

Hasta la fecha no existen estudios randomizados que evalúen estas distintas alternativas. La literatura existente sugiere que hay pros y contras de estos procedimientos. En general la

reconstrucción con tejidos autólogos (colgajos) tienen mayor tasa de satisfacción estética en las mujeres que la reconstrucción con implantes protésicos. EL TRAM puede ocasionar, mayores dificultades funcionales(199) relacionadas con la sección del músculo recto abdominal **Nivel de evidencia 3.**

Se han encontrado bajas tasas de complicaciones con el método de implante a dos fases versus (21.7 %) versus LD (67.9%) o TRAM (26.9%). Las tasas de reoperación fueron más bajas con colgajo TRAM (5,8%) versus 11,3% para implante doble fase y 10.7% para colgajo LD (200) **Nivel de evidencia 1.**

La combinación implante - LD y sólo colgajo LD ha demostrado similares tasas de complicaciones a 3 meses (66% versus 51%, p=0.062) y 12 meses de seguimiento (48% versus 45%, p=0.845), otra opción son las técnicas mixtas: colgajo + implante LD flap. Problemas funcionales y dolor resultaron significativamente mayores en el grupo sólo colgajo LD (p=0.002 para ambos) (201)**Nivel de evidencia 2**

Recomendación C

Las diferentes alternativas de reconstrucción mamaria dependen de la situación del paciente y deben ser discutidas entre la paciente y el médico tratante.

51. ¿Cuándo debe realizarse la reconstrucción mamaria post mastectomía en un cáncer de mama y cómo influye la radioterapia y la quimioterapia?

Síntesis de evidencia

En las mujeres que requieren reconstrucción mamaria, el procedimiento puede realizarse inmediatamente (es decir, en el momento de la mastectomía), en forma temprana (dentro de un año) o en forma tardía (más de un año). La morbilidad psicológica y la angustia asociada con la reconstrucción tardía suele ser mayor que el de la reconstrucción inmediata o temprana (202),(203),(204) **Nivel de evidencia 3.**

En materia de seguridad, la mastectomía sola y mastectomía con reconstrucción mamaria inmediata han mostrado ser prospectivamente equivalentes en una mediana de 70 meses de seguimiento: la recurrencia local (5,2% para inmediata versus 9,4%), metástasis regionales (1,4% para inmediata versus 1,3%), metástasis distantes (13,9% para inmediata versus 16,4%), supervivencia global (HR 1.03) y supervivencia libre de enfermedad (HR 0.99). No se dio radioterapia a los pacientes (205) **Nivel de evidencia 2.** Además, un metanálisis por Gieni et al. (206) **Nivel de evidencia ,** no encontró diferencias en el riesgo de recurrencia entre pacientes que tuvieron reconstrucción inmediata versus aquellas que tuvieron sólo mastectomía. Directrices (207), (208), (209) la reconstruction inmediata es tan segura

oncológicamente como la reconstrucción retrasada y ofrece a los pacientes un perfil psicológico mejorado **Nivel de Evidencia 4.**

Sin embargo, la necesidad de la terapia adyuvante, particularmente la radioterapia, en pacientes con cáncer de mama T1/T2 con ganglios positivos, T3/T4 y cualquier estadio de cáncer tratado con quimioterapia neoadyuvante complica la reconstrucción mamaria post mastectomía. (210).

La reconstrucción con expansor implante es el método de reconstrucción más utilizado, con índices de complicación a 5 años menor a 30% en pacientes reconstruidas con expansor e implantes y que han recibido radioterapia postoperatoria. (211) **Nivel de evidencia 1.**

En consecuencia, ha habido mucho debate sobre el momento de la mastectomía en pacientes que requieren radioterapia. Directrices que abordan la sincronización de la radioterapia adyuvante recomiendan que la reconstrucción mamaria sea diferida o discutida por lo menos, en un entorno multidisciplinario(212) **Nivel de evidencia 4,** (209).

Recomendación C

En personas que requieren mastectomía sin radioterapia adyuvante, debe considerarse la reconstrucción mamaria inmediata, que en estos casos es efectiva y segura.

Datos retrospectivos de 102 pacientes con cáncer de mama demostraron que las complicaciones tardías fueron significativamente mayores entre los pacientes que experimentaron la reconstrucción inmediata seguida de radioterapia versus aquellos que se sometieron a radioterapia seguida de reconstrucción diferida con colgajo TRAM (87.5% versus 8,6%; p< 0.001); la dosis de radioterapia media fue de 50 Gy a 51 Gy(213) **Nivel de evidencia 3.**

Estudios que investigaron las complicaciones en las reconstrucciones autólogas en pacientes expuestos a radioterapia han demostrado mayor cantidad de eventos adversos tales como necrosis grasa y mayor infección(214), (215) **Nivel de evidencia 4.**

La reconstrucción mamaria diferida con tejidos autólogos o colgajos es tradicionalmente la opción aconsejada cuando es necesaria la radioterapia. En una revisión sistemática cuyo objetivo fue estudiar las complicaciones en pacientes sometidas a radioterapia previa a la reconstrucción y posterior a ella no encontró mayores diferencias entre ambos grupos de pacientes. El estudio destaca una tasa de un 30% de fibrosis del colgajo cuando éste ha sido expuesto a la radioterapia y se manifiesta por una mama dura, con menos ptosis y menor tamaño (216)**Nivel de evidencia 1.**

Un metanálisis más reciente de morbilidad postoperatoria tras reconstrucción mamaria inmediata o tardía (n = 1105) encontró que los pacientes sometidos a radioterapia eran más

propensos a experimentar morbilidad (OR 4.2 [IC del 95%: 2.4 a 7.2]) pero la reconstrucción autóloga se asoció con menor morbilidad que la reconstrucción basada en implantes (OR 0,21 [IC del 95%: 0.1 a 0.4]). En general, este estudio encontró que retrasar la reconstrucción hasta después de la radioterapia no tuvo efectos significativos sobre el resultado (OR 0,87 [IC del 95%: 0,47 a 1.62]) (217) **Nivel de evidencia 1.**

Las complicaciones (por ejemplo, contractura capsular, dolor, exposición y retiro de implante) entre las pacientes con reconstrucción con implantes también son más frecuentes en aquellos pacientes que reciben radioterapia(218) **Nivel de evidencia 2,** (219) **Nivel de evidencia 4.**

Un estudio prospectivo comparando la sincronización de la radioterapia con implantes permanentes versus implantes a dos fases encontró que la tasa de fracaso (es decir, retiro del implante dejando la pared plana, o cambio a una técnica de colgajo) fue significativamente mayor cuando la radioterapia fue entregada en la etapa de expansión de tejido en lugar de la etapa de implante permanente (40% versus 6.4%; p<0.0001). Se acepta en general realizar una reconstrucción mamaria diferida con colgajos cuando la indicación de radioterapia es absolutamente clara:

- En los casos de mastectomías subcutáneas con conservación de piel y que con alta probabilidad van a ser sometidas a radioterapia, una alternativa es colocar un expansor en forma transitoria y luego reemplazar por un implante definitivo post RT.

Recomendación C

Para casos que requieren radioterapia adyuvante se recomienda en principio la reconstrucción mamaria diferida. En los casos que se requiera una reconstrucción mamaria inmediata, se recomienda que sea con tejido autólogo. No se recomienda la reconstrucción mamaria con prótesis en forma inmediata.

Los datos sugieren que se puede integrar con seguridad reconstrucción inmediata con quimioterapia sin un impacto significativo sobre las complicaciones. Un ensayo aleatorio prospectivo comparando la mastectomía radical modificada con quimioterapia neoadyuvante o terapia hormonal seguida de mastectomía radical modificada (220) **Nivel de evidencia 1,** encontró que no había ninguna diferencia significativa en el riesgo de complicaciones y que la reconstrucción mamaria inmediata no fue un predictor independiente de complicaciones.

Una revisión sistemática que estudió las complicaciones de implantes para la reconstrucción mamaria realizado antes o después de la radiación de la pared torácica para ayudar a guiar el proceso de toma de decisiones concluyó que la radioterapia está asociada con una alta tasa de complicaciones en pacientes que han sido irradiadas antes de la reconstrucción,

comparadas con aquellas que se han irradiado después de la reconstrucción. (221) **Nivel de evidencia 1.**

Otro estudio evaluó la secuencia óptima de la reconstrucción mamaria en pacientes que recibieron radioterapia post mastectomía. Los resultados de este metanálisis sugieren que la radioterapia post mastectomía, independiente del método de reconstrucción, aumenta la incidencia de complicaciones postoperatorias, sin embargo este estudio demuestra que las técnicas basadas en el uso de tejidos o colgajos tienen menor morbilidad que las técnicas basadas en el uso de expansor /implantes.

Estudios randomizados, controlados y multicéntricos con mayor tiempo de seguimiento y con parámetros mejor especificados, son necesarios para validar futuras estrategias que permitan determinar cuál es el momento óptimo de aplicar radioterapia en reconstrucciones mamarias. De ahí, que en ausencia de alta calidad de evidencia, los datos actuales sugieren que la radioterapia es un factor deletéreo en las cirugías reconstructivas de mama que deben ser contempladas en el tratamiento global del cáncer mamario(222) **Nivel de evidencia 1.**

Se concluye que la radioterapia está asociada con una alta tasa de complicaciones en pacientes reconstruidas con expansor- implantes, sin embargo, no existen diferencias en la tasa de complicaciones en pacientes que han sido irradiadas antes de la reconstrucción, comparadas con aquellas que se han irradiado después de la reconstrucción. **Nivel de evidencia 1**

La evidencia hasta el momento indica que cualquier tipo de reconstrucción se verá afectada negativamente por la radioterapia, siendo en el caso de los colgajos, la fibrosis y necrosis grasa sus principales complicaciones a largo plazo y en los implantes, la contractura capsular, complicación común que puede ascender a cifras del 30 % (221) **Nivel de evidencia 1.**

Recomendación A

Se sugiere irradiar el expansor y efectuar la expansión lentamente cambiando por un implante definitivo, meses post término de la radioterapia.

Recomendación C

Se sugiere en caso de expansor transitorio durante la radioterapia y en el caso de los implantes o expansor/implante, discutir con la paciente el índice de contractura a largo plazo que la radioterapia produce, para tomar la decisión más adecuada.

El American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program's reportó baja tasa de complicaciones de la herida (3.1%) entre pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía. Hubo un alza de la tasa de

complicaciones no significativa y complicaciones en las mujeres que tuvieron reconstrucción inmediata (OR1.58 [95% CI 0.98 to 2.58])(223) **Nivel de evidencia 2.**

Es importante reconocer que la reconstrucción puede afectar el tiempo a la quimioterapia, pero no necesariamente de forma clínicamente significativa. Un estudio comparativo retrospectivo encontró que el período de tiempo entre la cirugía y el comienzo de un tratamiento adyuvante fue 15 días más en el grupo de reconstrucción inmediata. Los retrasos fueron relacionados con complicaciones quirúrgicas(224)**Nivel de evidencia 2**

Una serie prospectiva de 391 mujeres consecutivas que experimentaron mastectomía o mastectomía más reconstrucción inmediata mostró un aumento estadísticamente significativo en la mediana de tiempo a la quimioterapia (6,8 semanas para mastectomía sola versus 8,5 semanas para la reconstrucción inmediata; $p = 0,01$) (225), **Nivel de evidencia 3.** Sin embargo, ambos permanecen dentro del plazo aceptado para comenzar la terapia sistémica post cirugía: inferior a 12 semanas.

Recomendación C

En personas que requieren mastectomía y otras terapias, incluyendo quimioterapia, puede ofrecérseles la reconstrucción mamaria inmediata o diferida.

52. ¿Cuáles son los factores que inciden en los resultados de la reconstrucción mamaria?

Síntesis de evidencia

Hoy a nivel latinoamericano y nacional (226) están disponibles varias opciones para la reconstrucción mamaria, entre ellas: reconstrucciones aloplásticas, (expansores, implantes, matrices dérmicas acelulares), recomendadas para reconstruir mamas idealmente de pequeño a moderado tamaño. Se planifican de manera de no exponer el implante a radioterapia por complicaciones de éste y por las limitaciones que su presencia determina en la administración de radioterapia. Puede realizarse la reconstrucción secuencial en que se instala un expansor transitorio en forma inmediata, éste se irradia con volúmenes menores a su capacidad total, se completa su expansión post radioterapia para su posterior cambio por implante definitivo (227). Este cambio a prótesis definitiva en tejido irradiado presenta altas presentes algunas complicaciones por lo que se recomienda hacerlo varios meses después de terminada la radioterapia, complicaciones por lo que, en la actualidad, se sugiere mejorar la zona de la neomama con lipotransferencia. La lipotransferencia es una técnica que se usa para mejorar localmente la zona irradiada, lo que podría disminuir las complicaciones al momento de la reconstrucción definitiva. Otra alternativa es cambiar el expansor por un colgajo miocutáneo del abdomen o de la espalda, **Nivel de Evidencia 3.**

La evidencia hasta el momento indica que la cualquier tipo de reconstrucción se verá afectada negativamente por la Radioterapia, siendo en el caso de los colgajos la fibrosis y necrosis grasa sus principales complicaciones a largo plazo y en los implantes, la contractura capsular la complicación común que puede ascender a cifras del 30 %. Una posibilidad es irradiar el expansor y efectuar la expansión lentamente cambiando por un implante definitivo, meses post término de la RT, los resultados de esto aún no son evaluados a largo tiempo . En consecuencia, se aconseja en el caso de los colgajos, diferir la reconstrucción o dejar un expansor transitorio durante la radioterapia y en el caso de los implantes o expansor/implante, efectuar la radioterapia con volúmenes pequeños y discutir con la paciente el índice de contractura a largo plazo que la RT produce para tomar la decisión más adecuada.(228)(222)(216)(211) **Nivel de evidencia 1.**

Por su parte, en el estudio de Iglesia (229), señala que en el campo llamado "cirugía oncoplástica", en mamas con volumen suficiente y tumores relativamente pequeños o de moderado tamaño, de técnicas de reducción y pexia mamaria. La cirugía oncoplástica corresponde a técnicas de cirugía plástica aplicadas a la cirugía oncológica donde se extirpa el tumor y se repara esa mama con criterios estéticos y simultáneamente se simetriza la otra mama. Normalmente no se incluyen en técnicas de reconstrucción mamaria y habría que analizar si corresponde que sean analizadas en esta Guía, obedece a otra área de la cirugía mamaria y no estrictamente a reconstrucción mamaria sino más bien a un área más estética donde la clave es la simetrización, pero manteniendo sus mamas y no "creando o reconstruyéndola" Estas consideraciones permitirán resección adecuada del tumor, remodelando la mama remanente con las mencionadas técnicas y simetrizando en forma inmediata la mama contralateral, obteniendo resultados de volumen y simetría adecuados **Nivel de Evidencia 3.**

Entre los factores clínicos que pueden afectar los resultados de la reconstrucción mamaria se encuentran: comorbilidades (obesidad, diabetes), hábito de fumar previo o actual; la edad, IMC (índice masa corporal-peso), tamaño de la mama, forma de la mama (ptosis mamaria), estadio del tumor y su localización, el tratamiento oncológico previo, actual o futuro, riesgo de recurrencia, y las preferencias de las pacientes.

En la tabla a continuación(196) se resume las indicaciones de reconstrucción mamaria según los diferentes factores clínicos. **Nivel de Evidencia 1.**

Factor clínico	Reconstrucción inmediata	Reconstrucción tardía	Evidencia que la respalda⁶
Cárcinoma ductal in situ	Aceptable	Aceptable	Moderada
T1 o T2 tumor	Aceptable	Aceptable	Moderada
T3 o T4	No se recomienda	Aceptable	Moderada
Cáncer de mama inflamatorio	No se recomienda	Aceptable	Insuficiente
Tumores multicéntricos	Aceptable	Aceptable	Insuficiente
Nódulos axilares palpables sospechosos	No se recomienda	Aceptable	Insuficiente
Pre mastectomía positiva por biopsia nódulo centinela	No se recomienda	Aceptable	Moderada
Radioterapia previa	Aceptable; a favor autólogo	Aceptable; a favor autólogo	Buena
Mastectomía profiláctica	Aceptable	Aceptable	Buena
Cirugía adicional tardía >3 semanas	No se recomienda	Aceptable	Insuficiente
Cirugía de mama previa no oncológica	Aceptable	Aceptable	Moderada
después de la terapia sistémica preoperatoria	Aceptable	Aceptable	Buena
Antes de la quimioterapia adyuvante	Aceptable	Aceptable	Buena
Antes de la radioterapia adyuvante	No se recomienda	Aceptable	Buena
biopsia diagnóstica / escisión anterior	Aceptable, pero puede afectar la preservación de la piel	Aceptable	Insuficiente
Edad avanzada	Aceptable, pero pueden existir riesgos	Aceptable, pero pueden existir riesgos	Moderada
Obesidad	Aceptable, pero pueden existir riesgos	Aceptable, pero pueden existir riesgos	Moderada
Diabetes	Aceptable, pero pueden existir riesgos	Aceptable, pero pueden existir riesgos	Moderada
Hábito tabáquico	Aceptable, pero pueden existir riesgos	Aceptable, pero pueden existir riesgos	Moderada

⁶ **Buena:** al menos un ensayo clínico randomizado bien diseñado o varios estudios comparativos; Moderada: estudios observacionales no comparativos (retrospectivos, cohortes, prospectivos); **Insuficiente:** reporte de casos o casos anecdotáticos. (En este caso las recomendaciones fueron consensuadas)

Preferencias de los pacientes	Aceptable	Aceptable	Moderada
Considerar futuro embarazo	Aceptable ; a favor implantes	Aceptable ; a favor implantes	Insuficiente

Recomendación A

Para decidir sobre la reconstrucción mamaria inmediata es necesario tener en cuenta, comorbilidades (obesidad, diabetes), hábito de fumar previo o actual; la edad, IMC (índice masa corporal-peso), tamaño de la mama, forma de la mama (ptosis mamaria), estadio del tumor y su localización, el tratamiento oncológico previo, actual o futuro, riesgo de recurrencia, y las preferencias de las pacientes.

7. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

7.1. Situación de la atención del problema de salud en Chile

Facilitadores y barreras para la implementación de las recomendaciones

Los profesionales pueden enfrentar barreras que limiten su habilidad para seguir las recomendaciones por factores relacionados con el paciente, con la propia guía, u otros factores del entorno. Demás está mencionar lo importante que puede llegar a ser la limitación de recursos financieros u otros para la implantación de una GPC, específicamente referidos a: posibilidades de derivación de los pacientes en caso necesario, de materiales, insumos o instrumentos de trabajo apropiados, o simplemente de tiempo, todos factores que escapan al control del profesional.

7.2. Diseminación

Otras versiones disponibles de la guía:

- Versión resumida: No disponible.
- Todos los aspectos no actualizados en esta versión actualizada a julio 2015, continúan vigentes en la GPC CaM 2010.

La presente guía clínica estará disponible en todas sus versiones en la página web del Ministerio de Salud (www.minsal.cl).

7.3. Detección precoz del cáncer de mama:

Capsula educativa "Cuando sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar"

www.uvirtual.cl

Manual "Cuando sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar"

www.redcronicas.cl

7.4. Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

Indicadores de proceso

- % anual de correlación IHQ de RE, RP, HER2, FISH de centros de tratamiento con laboratorio de referencia regional.

Fuente: Informe anual emitido por laboratorio de Referencia regional H. Dr. Luis Tisné y H. Valdivia.

Indicadores de resultado

- Tasa observada/ ajustada de mortalidad por cáncer de mama en comparación con año 1999, 2005 y 2011.
- Sobrevida global y por estadios al año, a 5 y 10 años.
- Sobrevida libre de enfermedad a 5 y 10 años.
- Sobrevida relativa (sobrevida observada / sobrevida esperada en población general) a 5 y 10 años.

Base de datos Registros Hospitalarios de Cáncer.

8. DESARROLLO DE LA GUÍA

Versión previa, año 2010.

8.1. Grupo de trabajo

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

Actualización GPC 2015	
Dra. Cecilia Sepúlveda	Epidemióloga.
Dra. Lorena Báez	Jefe Depto. Manejo Integral Cáncer y Otros Tumores.
Dra. Cecilia Hales	Oncólogo médico, Jefe Oncología Centro de Cáncer del Adulto, H. Juan Noé, Arica.
Dr. Miguel A. Pinochet,	Radiólogo, Jefe Servicio Radiología Cl. Alemana.
Mat. M. Bernardita Fernández	Encargada del Programa de la Mujer y del Programa de Cáncer de Mama, SSMS, Magíster Salud Pública en Administración, U. de Chile.
EM. Carolina Neira	Enfermera Matrona, Depto. Manejo Integral Cáncer y Otros Tumores.
Dr. César del Castillo.	Oncólogo-médico, Hosp. San Borja Arriarán Coordinador Programa Cáncer del Adulto, PANDA, Ministerio de Salud. Soc. Ch. Cancerología.
Dra. Berta Cerda	Oncólogo-médico, Instituto Nacional del Cáncer
Dr. Roberto Torres	Oncólogo-médico, Instituto Nacional del Cáncer
Dr. César Sánchez	Oncólogo-médico, H. Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Jorge Gamboa	Cirujano mama, Hospital San Borja Arriarán, SSM Central.
Dra. M ^a Eugenia Bravo	Cirujano mama, Clínica Las Condes. Sociedad de Cirujanos de Chile
Dra. Marcela Amar	Cirujano mama, Clínica Las Condes. Sociedad de Cirujanos de Chile
Dr. Sergio Sepúlveda	Cirujano Plástico H. Clínico Universidad de Chile y Cl. Alemana
Dr. Pablo Soffia	Radiólogo Cl. Alemana Presidente Soc. Ch. Radiología.
Dra. Ana María Ciudad Olea	Radioterapeuta Oncólogo, Instituto Nacional del Cáncer Coordinador Macrored Radioterapia, sector público de Salud. Soc. Ch. Radioterapia.

Dra. Fancy Gaete Verdejo	Patóloga, Jefe Unidad de Anatomía Patológica, H. L Tisnē Centro de Referencia FISH.
Dra. Leonor Moyano	Patóloga, Jefe Unidad de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Cáncer.
Sra. Verónica Medina	Fondo Nacional de Salud
Sra. Patricia Kraemer	Documentalista. Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud.
M ^a Lea Derio	Enfermera especialista en Oncología Adulto. Dept. Manejo Integral Cáncer y Otros Tumores. División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud.

Colaboraron en revisión GPC 2010
<ul style="list-style-type: none"> Mat. M. Bernardita Fernández, Encargada del Programa de la Mujer y del Programa de Cáncer de Mama, SSMS, Magíster Salud Pública en Administración, U. de Chile. Dr. Hernando Paredes, Sociedad de Mastología (revisión capítulo de RM). Dr. Mauricio Ibáñez, Hosp. DIPRECA (revisión capítulo de RM). Dr. Bruno Dagnino, cirujano plástico, Hospital Militar (revisión capítulo de RM). Dra. Alison Ford, cirujano plástico, Clínica Las Condes (revisión capítulo de RM). Dra. Berta Cerda, Oncóloga-médico, Jefe de Oncología Médica, Instituto Nacional del Cáncer, Coordinadora Nacional PANDA, Ministerio de Salud. Dr. César del Castillo. Oncólogo-médico, Hosp. San Borja Arriarán, Comisión PANDA, Ministerio de Salud. Dr. Octavio Peralta, Profesor Asoc. Facultad de Medicina, U. de Chile, Clínica Las Condes, Hospital Sn. Borja Arriarán, SSMC. Médicos encargados del Programa de Cáncer de mama de los servicios de salud del país.

Actualización de la Guía Clínica de Cáncer de Mama 2009
En la actualización de esta Guía se utilizó como principal insumo los documentos elaborados para el Consenso de mama 2009, organizado por la Sociedad Chilena de Mastología . Los nombres de los jefes de cada grupo de trabajo , así como el resto de sus integrantes, según capítulos actualizados, están disponibles en el siguiente link: http://www.mastologia.cl
Participaron en grupos de trabajo en la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud:
<u>Reconstrucción mamaria</u>
<ul style="list-style-type: none"> Dra. Gladys Ibáñez: Jefa Unidad de Patología Mamaria, Centro de diagnóstico y tratamiento Dra. Eloísa Díaz, Servicio de Salud Metroplitano Norte. Dr. Jaime Letzkus, Representante nombrado por la Sociedad de Obstetricia y

Ginecología, Hospital San Borja Arriarán.
• Dra. Garbiñe Ballesteros, Instituto Nacional del Cáncer, Servicio de Salud Metropolitano Norte.
• Dr. Sergio Sepúlveda, Cirujano mama, Hosp. Clínico U. de Chile.
Otros capítulos y actualización de prestaciones 2010
• Dra. Soledad Torres Castro, Cirujano, Unidad de Patología Mamaria Hospital San Juan de Dios, SSM Occidente y Clínica Las Condes, actual Presidenta Sociedad Chilena de Mastología.
• Dra. M. Eugenia Bravo, cirujano, Hosp. San Juan de Dios, SSM Occidente.
• Dr. Jorge Gamboa, Hospital San Borja Arriarán, SSM Central.
• Dr. José Steinberg, cirujano, Encargado Programa de Cáncer de Mama, SS Talcahuano
• Sr. Nelson Guajardo, FONASA
• Mat. Marta Prieto Méndez, Docente Escuela de Salud Pública, U. de Chile, Diplomada en Administración y Gestión de Servicio de Salud, Magíster Salud Pública, U. de Chile, Encargada Programa Nacional de Cáncer de Mama, Unidad de Cáncer, Ministerio de Salud.

Autores GPC 2006
• Dra. Soledad Torres
Coordinadora Comisión Nacional Cáncer de Mama, Ministerio de Salud, Cirujano de Mama, Servicio de Cirugía; Unidad de Patología Mamaria Hospital San Juan de Dios, SSM Occidente, Cirujano Centro Integral de la Mama Clínica Las Condes
• Dr. Hernando Paredes
Cirujano Jefe U. Mama Instituto Nacional del Cáncer, SSMN, Vicepresidente Federación Latinoamericana Mastología, Cirujano Centro Integral de la Mama, Clínica Las Condes
• Dr. Octavio Peralta
Ginecólogo Jefe U. Patología Mamaria, Hospital Sn. Borja Arriarán, SSMC, Profesor Asoc. Facultad de Medicina, U. de Chile, Ginecólogo Centro Integral de la Mama, Clínica Las Condes
• Mat. M. Bernardita Fernández
Encargada del Programa de la Mujer y del Programa de Cáncer de Mama, SSMS, Magíster Salud Pública en Administración, U. de Chile
• Dra. Gisella Castiglione
Encargada Programas Cáncer y Cáncer de Mama, SSMS, Mastóloga Unidad Patología Mamaria Hospital Barros Luco Trudeau
• Mat. Marta Prieto
Encargada Programas Nacionales de Cáncer Cervicouterino y de Cáncer de Mama, Diplomada en Gestión y Administración de Servicios, Magíster en Salud Pública, Unidad de Cáncer, Ministerio de Salud.
Participaron en capítulos específicos en 2006
Comité de Imagenología Mamaria
• Dra. Consuelo Fernández
Coordinadora Comité Imagenología Mamaria, Ministerio de Salud, Jefe Unidad Imagenología, Hospital San Juan de Dios, SSMO, Presidente Capítulo Imágenes Mamarias, Sociedad Chilena de Radiología

• Dra. Dravna Razmilic
Coordinadora Unidad Imagenología Mamaria, Depto. Radiología, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica, Profesor Instructor Asociado en Radiología, Miembro Sociedad Chilena de Mastología
• Dra. Eufrosina Traipe
Jefe Servicio de Radiología, Instituto Nacional del Cáncer, Radiólogo Imagenología Mamaria. Miembro Sociedad Chilena Radiología y Sociedad Chilena de Mastología
• Dr. Miguel A. Pinochet
Director Capítulo Imagenología Mamaria Soc. Chilena de Radiología, Jefe Servicio de Radiología, Clínica Alemana, Santiago
• Dr. Rodrigo Meza
Radiólogo, Jefe Gabinete Sr. Ministro de Salud
• Ing. Pietro Cifuentes
Jefe Subdpto. Plan de Beneficios, Fondo Nacional de Salud, Master en Economía de Ilades-Georgetown University
• Sr. Nelson Guajardo
Encargado Programas Especiales, FONASA
• Dr. César del Castillo
Representante Comisión PANDA, Ministerio de Salud, Oncólogo Medico, Jefe U. De Oncología Hosp. San Borja Arriarán, Presidente Soc. Chilena Mastología.

8.2. Declaración de conflictos de interés

Las situaciones de conflicto de interés incluyen la existencia de conflictos reales, aparentes o potenciales. Se considera que existe conflicto real de interés cuando el experto o su pareja (se entiende un cónyuge u otra persona con la cual el experto mantiene una estrecha relación personal de naturaleza semejante), o la unidad administrativa para la cual trabaja el experto, tienen un interés financiero o de otra índole que podría afectar indebidamente a la posición del experto, en lo concerniente al asunto que se está considerando. El conflicto aparente de intereses ocurre cuando un interés, que no necesariamente influiría en el experto, podría dar lugar a que otros cuestionasen la objetividad de éste. Un conflicto potencial de interés existe cuando una persona razonable se pregunta si debe o no informar acerca de un interés.

Los siguientes profesionales declaran **conflicto de interés** en relación a pagos efectuados por la industria para pasajes, inscripción o estadía para la asistencia a congresos de la especialidad: Dres. María Eugenia Bravo, César del Castillo, Fancy Gaete, Jorge Madrid, Roberto Torres y Enfermera Olga Barahona.

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

8.3. Metodología (actualización 2015)

Metodología de búsqueda de guías de práctica clínica

La actualización de la presente guía de práctica clínica ha sido realizada en base a lo establecido en el Manual Metodológico para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, que plantea la adaptación de guías existentes como estrategia para la actualización de GPC. Estas guías de práctica clínica deben cumplir con los siguientes criterios:

- Concordancia con el alcance y objetivos de la guía que se desea desarrollar.
- Responde a la mayoría de las preguntas formuladas por el panel de expertos.
- Que la guía sea lo más vigente posible.
- Tener un puntaje igual o mayor 60% en el dominio "Rigor en la elaboración"
- Disponibilidad de las estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda de literatura amplia para identificar la mayor cantidad de GPC que abordaran el cáncer de mama existente posterior a la fecha de publicación de la GPC en vigencia.

Criterios de inclusión

Tema que abordará la GPC	Cáncer de mama
Característica de la población en estudio.	Mujeres mayores de 15 años incluidas las mujeres embarazadas
Características de las intervenciones consideradas.	Intervenciones respecto a diagnóstico, tratamientos y seguimiento según las preguntas planteadas en actualización 2015.
Período de búsqueda.	Enero 2010 - enero 2013.
Idiomas de los documentos que serán considerados	Inglés, español y portugués
Términos de búsqueda	Breast cancer, mama cancer, breast neoplasm,
Tipo de estudios	Guías de práctica clínica con abstract disponible
Fuentes y bases de datos a consultar (recursos de información electrónicos)	Trip database, Guiasalud, MEDLINE, National Guideline Clearinghouse (NGC), The National Institute for Clinical Excellence (NICE), UK Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), US Preventive Services Task Force (USPSTF), Guía para formular directrices y documentos técnicos OPS/OMS

Criterios de exclusión

Consensos

Artículos sin abstract disponibles

Paneles de expertos

Resultados

Base de datos consultada	Período de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº de artículo obtenidos
Trip database: (NGC SIGN,NICE, Preventive task force Otras)	Enero 2010-Enero Diciembre 2013	Breast cancer Mama cancer breast neoplasm,	728 0 26
Guía salud	Enero 2010-Diciembre 2013	cáncer	24
OPS/OMS	Enero 2010-Enero Diciembre 2013	Cáncer	2
MEDLINE	Enero 2010-Enero Diciembre 2013	Breast neoplasm Clinical practice guideline	90

Del total de artículos obtenidos se seleccionaron 24 GPC que cumplieron los criterios de inclusión. Profesionales del Depto. Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores realizó un tamizaje seleccionando GPCs por título, abstract.

Guías de práctica clínica revisadas por título y abstract

Guías de práctica clínica a los cuales se les aplica AGREE	Año
The Role of Trastuzumab (Herceptin) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer	2010
Surgical Management of Early-Stage Invasive Breast Cancer	2010
Breast Irradiation in Women with Early Stage Invasive Breast Cancer Following Breast Conserving Surgery	2010
Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	2010
Adjuvant Taxane Therapy for Women with Early-stage, Invasive Breast Cancer	2010
Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	2010

Management of Breast Cáncer. Ministry of Malasya	2010
Baseline Staging Tests in Primary Breast Cancer	2011
Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice	2011
BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice	2011
Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up+	2011
Prevención , tamizaje y referencia oportuna de los casos sospechosos de cáncer de mama en el primer nivel de atención,	2011
Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years	2011
Metastatic Breast Cancer, Version 1.2012: Featured Updates to the NCCN Guidelines	2012
Recomendaciones para el cribado del cáncer de mama con mamografía en población de riesgo medio. Actualización PAPPS	2012
Guidelines Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO	2012
Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up+	2012
Guía de Atención Integral (GAI) para la Detección Temprana, Tratamiento Integral, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama. Colombia	2012
Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del Cáncer de Mama, Costa Rica	2012
Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update	2013
Breast Cancer: Management and Follow-Up	2013
Breast Disease and Cancer: Diagnosis,	2013
Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer	2013
SIGN 134 • Treatment of primary breast cancer.	2013

De estas 24 guías, las que fueron evaluadas con instrumento AGREE de las cuales 3 cumplieron con los criterios para la adaptación establecidos y con un porcentaje de cumplimiento \geq al 60 % en el ámbito de **Rigor en la Elaboración** las que serán la base para la actualización de la Guía de práctica clínica.

Guías de práctica clínica seleccionadas	Año
Guía de Atención Integral (GAI) para la Detección Temprana, Tratamiento Integral, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama. Colombia	2012-2013
Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del Cáncer de Mama, Costa Rica	2012
Management of Breast Cáncer. Ministry of Malaysia	2010

Uso de las guías de práctica clínica seleccionadas

Para el proceso de actualización se consideraron las descripciones y resultados de los estudios incluidos en las guías de práctica clínica seleccionadas.

Metodología de búsqueda de revisiones sistemáticas

Se consideró la búsqueda de revisiones sistemáticas para responder las preguntas que no fueron cubiertas por las guías seleccionadas para la adaptación o que a juicio del coordinador clínico considerara que la nueva evidencia disponible pudiese modificar lo establecido en la síntesis de evidencia de las guías seleccionadas para adaptar.

Se consideraron los siguientes criterios para responder estas preguntas a través de revisiones sistemáticas:

Criterios de inclusión

- Evaluar la población objetivo de interés para la pregunta.
- Evaluar la intervención de interés para la pregunta.
- Incluir el comparador de interés para la pregunta (cuando aplica).
- Evaluar los desenlaces de interés para la pregunta.

Criterios de exclusión

- Fecha de publicación del estudio anterior a los límites de fecha establecidos.
- Texto completo no disponible.
- Texto completo en idioma distinto al inglés, español y portugués.

Límites de la búsqueda

- Periodo de búsqueda: enero 2010 – Junio 2014
- Idiomas seleccionados: Inglés, español y portugués
- Se seleccionaron solo fuentes de información de estudios secundarios: MEDLINE (PUBMED), Epistemonikos, DARE, INAHTA, CDSR

Resultados de la búsqueda de revisiones sistemáticas para 15 preguntas.

1.- ¿Cuándo debe realizarse el estudio de ganglio centinela en quimioterapia neoadjuvante?

Base de datos consultada	Periodo de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº estudios obtenidos	Nº artículos seleccionados por título y abstract
Epistemonikos	2010-2014	Axillary sentinel node biopsy	494	2
PUBMED	2010-2014	axillary sentinel node biopsy AND neoadjuvant chemotherapy AND breast cancer	10	1

2.- ¿Cuál es la efectividad de la radioterapia con intensidad modulada?

Base de datos consultada	Periodo de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº estudios obtenidos	Nº artículos seleccionados por título y abstract
Epistemonikos	2010 - 2014	Radioterapia intensidad modulada	0	1
PUBMED	2010 - 2014	intensity modulated radiotherapy AND breast cancer	10	1

3.- ¿Cuál es el beneficio de la radioterapia post cirugía conservadora en mujeres con cáncer de mama ductal in situ?

Base de datos consultada	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
MEDLINE	2010 - 2014	Search (((breast ductal carcinoma) OR carcinoma intraductal noninfiltrating,) AND (radiotherapy) OR radiation sr irradiation Filters: Systematic Reviews; Publication date from	5	3
DARE HTA	2010-2014	Results for: (breast ductal carcinoma) OR (carcinoma intraductal noninfiltrating):	0	0
CDSR	2011-2014	breast ductal carcinoma	4	1

4.-¿Cuáles son las alternativas terapéuticas para neoplasia lobulillar in situ?

Base de datos consultada	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
MEDLINE	2011 - 2014	Carcinoma, Lobular"[Mesh] Filters: Systematic Reviews; Publication date from	13	3
DARE HTA	2011-2014	carcinoma lobular	1	0
CDSR	2011-2014	Breast cancer	49	0

5.- ¿Cuál es la efectividad de la biopsia ganglionar bajo ecografía en el estudio del status axilar en cáncer de mama estadios I y II?

Base de datos consultada	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
MEDLINE	2006 - 2014	("Ultrasonography"[Mesh]) AND "Lymph Nodes"[Mesh]AND breast cancer Systematic Reviews; published in the last 10 years	4	2
DARE HTA	2011-2014	Ultrasonography and lymph nodes	4	0
CDSR	2011-2014	Breast cancer	49	0

6.-¿Cuál es la efectividad y seguridad de la radioterapia en la cadena mama interna en cáncer de mama estadios I y II?

Base de datos consultada	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
epistemonikos Revisiones sistemáticas	2010-2014	radioterapia	325	0
DARE HTA	2010-2014	Cardiovascular Diseases AND radiotherapy)) and (Full publication record:ZDT) IN DARE FROM 2010 TO 2014	0	0
pubmed	2010 - 2014	("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]) AND "Radiotherapy"[Mesh]	1	1
CDSR	2011-2014	Breast	49	0

7.- ¿Cuál son las indicaciones de radioterapia adyuvante radioterapia adyuvante y la latencia post mastectomía e mujeres con cáncer de mama estadios I y II?

Base de datos consultada	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
DARE HTA	2010- 2014	Radiotherapy and chemotherapy and breast cancer	1	0
pubmed	2010 - 2014	("Radiotherapy"[Mesh]) AND "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) AND "Breast Neoplasms"[Mesh]	24	2
CDSR	2011- 2014	Radiotherapy	4	1

8.-¿Cuál es el beneficio del uso de agentes modificadores de metabolismo óseo en la adyuvancia en mujeres con cáncer de mama estadios I y II?

Base de datos consultadas	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
DARE HTA	2010- 2014	Bisphosphonate AND breast cancer	17	2
CDSR	2010- 2014	Bisphosphonate	19	1

9.- ¿Cuál es el beneficio de la resonancia magnética para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama localmente avanzado?

Base de datos	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
DARE HTA	2010-2014	magnetic resonance and breast cancer	42	8

10.- ¿Cuál es el tratamiento del Cáncer de mama inflamatorio?

Base de datos	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
DARE HTA	2010-2014	Inflammatory Breast Neoplasms	6	0
PUBMED	2010-2014	"Inflammatory Breast Neoplasms"[Mesh]	3	2
CDSR	2010-2014	Breast Cancer	49	1

12.- Cual es la utilidad del Ca15-3 en la evaluación de la respuesta a tratamiento en mujeres con cáncer de mama metastásico?

Base de datos	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
PUBMED	2010-2014	Cancer AND 15-3 AND breast cancer-filters: Systematic Reviews	9	1

13.- ¿Cuál es la efectividad de la resonancia magnética en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama?

Base de datos consultada	Fecha búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
DARE	2010 - 2104	MAGNETIC RESONANCE AND BREAST CANCER	32	1
epistemonikos	2010 - 2104	follow-up breast cancer and magnetic resonance	40	2
pubmed	2010 - 2104	Search "Breast Neoplasms"[Mesh]AND MAGNETIC RESONANCE and follow-up Filters: Systematic Reviews	20	2

14.- ¿Cuál es la efectividad de la ecografía en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama?

Base de datos consultada	Fecha búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
epistemonikos	2010 - 2014	ECOGRAFÍA VIGILANCIA CÁNCER DE MAMA	30	1
pubmed		Search ULTRASOUND SURVEILLANCE AND BREAST CANCER Filters: Systematic Reviews	41	3
DARE		ULTRASOUND SUVEILLANCE	9	0

15.- ¿Cuándo debe realizarse la reconstrucción mamaria post mastectomía en un cáncer de mama y cómo influye la radioterapia y la quimioterapia?

Base de datos consultada	Fecha búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
DARE	2010 - 2014		22	0
epistemonikos	2010 - 2014	RECONSTRUCCIÓN MAMARIA	24	1
pubmed	2010 - 2014	Search breast reconstruction Filters: Systematic Reviews;	166	1

Base de datos consultada	Fecha búsqueda	Términos de búsqueda	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
DARE	2010- 2014	Breast reconstruction and radiotherapy	4	1
epistemonikos	2010-2014	reconstrucción mamaria	40	1
pubmed	2010 - 2014	Breast reconstruction	166	4

Proceso de selección

La verificación del cumplimiento de los criterios de inclusión fue realizada por el coordinador clínico de la guía a través de la revisión de los títulos y resúmenes obtenidos en la búsqueda.

Se recibieron estudios aportados por los especialistas, miembros del grupo elaborador de la guía los que fueron considerados en la síntesis de evidencia.

8.5. Formulación de las recomendaciones

Niveles de evidencia

Bajo la premisa de buscar un sistema simple y de fácil interpretación tanto para los profesionales del Ministerio de Salud como para los clínicos, se ha resuelto usar el siguiente sistema de clasificación de evidencia para todas las guías clínicas. Este sistema es compatible con la mayoría de los existentes en guías anglosajonas.

En caso de utilizar evidencia descrita en una guía clínica basada en la evidencia, se mantuvo el nivel de evidencia indicado en la guía, previa homologación a la tabla de evidencia nacional definida por la Secretaría Técnica AUGE MINSAL.

Tabla 1. Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGE, 2012

Grados de recomendación

La formulación de las recomendaciones se realizó en base a la evidencia disponible, mediante consenso del grupo de expertos en una única reunión presencial. Cada recomendación fue discutida tanto en la forma como en el fondo, hasta tener acuerdo entre los asistentes a la reunión. El grado de recomendación asignado se basó en la tabla propuesta por el Departamento Secretaría Técnica AUGE. Junto a la revisión de la evidencia disponible, se analizaron los riesgos y beneficios asociados a cada acción clínica evaluada, según la experiencia del grupo de expertos.

Tabla 2. Grados de recomendación.

Grado	Descripción ⁽¹⁾
A	Altamente recomendada , basada en estudios de buena calidad. En intervenciones: revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones: estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. estudios quasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico: estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas: estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar.
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.
BP	Recomendación basada en la experiencia y práctica del grupo expertos

Fuente: Consenso Secretaría Técnica AUGE, 2012

Para adoptar una recomendación de una guía clínica extranjera basada en evidencia, se adaptó la recomendación al lenguaje local y al sistema de gradación de la evidencia y formulación de recomendaciones definidas por el Departamento Secretaría Técnica AUGE MINSAL, referenciándose la guía de práctica clínica consultada.

En el caso de adoptar una recomendación de una guía clínica de consenso basada en la opinión de expertos, se consultó con los expertos nacionales para tener la certeza de que en Chile se realiza la misma práctica. De acuerdo al sistema de gradación definido por el Departamento Secretaría Técnica AUGE MINSAL, estas recomendaciones fueron clasificadas con grado C, citándose la guía clínica de donde emanó la recomendación.

Las recomendaciones claves corresponden a las recomendaciones más relevantes según la opinión de los expertos. Los criterios para evaluar la relevancia de cada recomendación son los siguientes:

- Potencial para disminuir la variabilidad en la práctica clínica, entendiendo que existe variabilidad en la práctica clínica cuando se realizan con frecuencia prácticas no efectivas a pesar de que existen alternativas con efectividad comprobada.
- Potencial para mejorar los resultados en salud y la calidad de vida de la población incluida.
- Factibilidad de aplicar la práctica clínica en el contexto nacional.

8.6. Validación de la guía

El objetivo de la validación de la guía fue potenciar su aplicabilidad y utilización en la práctica clínica, a través de la consulta a profesionales con reconocida experiencia en la práctica clínica y gestión de servicios de salud.

Los profesionales fueron consultados sobre la relevancia de las recomendaciones propuestas en la guía. Además, en el caso de detectar la existencia de bibliografía pertinente que no haya sido considerada en esta guía, se les solicitó enviar estos documentos para evaluar su incorporación.

Las observaciones de los revisores fueron incorporadas previa evaluación de su pertinencia por el equipo coordinador. Los cambios en las recomendaciones fueron realizados solamente cuando estaban sustentados en evidencia científica de buena calidad.

8.7. Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 5 años desde la fecha de publicación.

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

ANEXO 1. Glosario de Términos

GPC 2010

BED	Biopsia estereotaxica digital
BI-RADS	Breast imaging reporting and data system
BLC	Biopsia linfonodo centinela
BQ	Biopsia quirúrgica
BRQ	Biopsia radioquirúrgica
CC	Cirugía conservadora
CDIS	Cáncer ductal in situ
CLIS	Cáncer lobulillar in situ
CMLA	cáncer de mama localmente avanzado
DA	disección axilar
ECA	epidemiology catchment area
ECR	extra cancer risk
EFM	examen físico de mama
EMPA	examen de medicina preventiva del adulto
EORTC	european organization for research and treatment of cancer
FISH	hibridación fluorescente in situ
GES	garantías explícitas de salud
RE	Receptores de estrógeno
RP	Receptores de progesterona
HLA	hiperplasia lobulillar atípica
HT	hormonoterapia
IA	inhibidores de aromatasa
IMC	índice de masa corporal
RM	Resonancia Magnética
PET	Tomografía por emisión de positrones
TC	Tomografía computarizada
UPM	Unidad de patología mamaria - nivel secundario o especialista

GPC 2015

Cáncer de mama Localizado, temprano	Cáncer de mama en estadios I y II
CDIS	carcinoma ductal in situ
Tumor primario	Tumor/lugar inicial o "primario" donde empezó sea con una célula o varias células malignas el cáncer, su catalogación es por histología.
Recurrencia	Ha sido definida como la presencia de un nuevo tumor local o distante después de un año de tratamiento inicial.
Tumor metastásico	Proceso de propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició. Ocurre generalmente por vía sanguínea o linfática.
CaM	Cáncer de mama
FISH	Inmunofluorescencia in situ.
ESMO	European Society for Medical Oncology, Sociedad Europea de Oncología Médica.
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group
GAI	Guía de Atención Integral
ASCO	Sociedad Americana de Oncología Clínica
CAP	Colegio Americano de Patólogos
FDG PET / TC	Tomografía por emisión de positrones con 2-desoxi-2-[flúor-18] fluoro D-glucosa integrado con la tomografía computarizada.
IHQ	Inmunohistoquímica
WBRT	Radioterapia del cerebro completo.
BRAC+	Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 que explican la gran mayoría de los casos de cáncer de mama y de ovario.
TRAM	Reconstrucción mamaria con colgajo de recto abdominal con isla transversal de piel infraumbilical pediculado.
DIEP	Reconstrucción mamaria con colgajo de perforantes epigástricos.
LD	Reconstrucción mamaria con tejido del muslo de la paciente.

ANEXO 2. Indicaciones

Indicaciones para asegurar la calidad de la muestra histológica y marcadores tumorales

La calidad final del informe de los marcadores tumorales depende de todas las etapas (pre analítica, analítica y pos analítica) del proceso de una biopsia. En este proceso hay problemas irreversibles si se producen hasta confección de la inclusión (molde o taco) del tejido y problemas reversibles si existe suficiente muestra en la inclusión para repetir la técnica.

Indicaciones para evitar problemas irreversibles en el proceso de una biopsia:

- 1) **Tiempo de inicio de la fijación** (isquemia fría): Desde la toma de muestra debe ser lo más corto posible, el límite máximo es 1 hora.

El tiempo de isquemia caliente y fría están ampliamente aceptados como variantes importantes en el análisis de macromoléculas lábiles como proteínas, RNA y DNA obtenidas de muestras de tejidos.

La isquemia caliente es el tiempo que transcurre desde la interrupción del flujo sanguíneo por el cirujano hasta la escisión de la muestra y actualmente está siendo estudiada la contribución que tiene en la degradación de estas macromoléculas.

La isquemia fría es el tiempo que transcurre desde la escisión de la muestra hasta que la formalina entra en contacto con el tumor (células neoplásicas).

La estandarización del tiempo entre la remoción del tejido y el inicio de la fijación es un paso importante que ayuda a asegurar las diferencias en la expresión de proteínas clínicamente relevantes como los receptores de estrógeno.

En este punto hay que tener en cuenta que el fijador (formalina) penetra los tejidos a una velocidad de 1 mm por hora en una pieza quirúrgica con un margen de 10 milímetros, el fijador toma contacto con la periferia del tumor a las 10 horas, tiempo que excede con creces la hora máxima recomendada, con la consiguiente autolisis de la neoplasia. La pieza quirúrgica debe ser enviada lo más pronto posible a Anatomía Patológica para una adecuada fijación.

En los hospitales que envían las muestras para procesamiento a laboratorios externos (alejados o a otras ciudades), es recomendable que el cirujano prepare (en común acuerdo con el Patólogo) la muestra para la adecuada fijación antes de ser enviada a la Unidad de Anatomía Patológica.

La preparación de la mastectomía parcial o total para la correcta fijación debiera estar normada en cada Unidad de Anatomía Patológica y este proceso debiera implicar pintar con tinta de diferentes colores los diferentes bordes quirúrgicos, seccionar la pieza cada 5 milímetros como máximo y dejar fijando las lonjas de tejido en una plancha de parafina o corcho en forma correlativa. Una opción costo efectiva si el tumor es macroscópicamente fácil de identificar, se puede tomar cortes del tumor y tejido mamario normal, para comenzar de inmediato la fijación y ser incorporados en el proceso.

- 2) **Tiempo de duración de la fijación:** El tejido correctamente preparado debe permanecer en formalina no menos de 6 horas y un máximo de 72 horas.

Se deben documentar consistentemente en la orden de biopsia, las horas de obtención del tejido o pieza quirúrgica y la hora en que el tejido es puesto en la formalina para calcular el tiempo total de fijación de la muestra. Idealmente el patólogo debe comunicarse con todo el equipo que interviene en el manejo de la pieza quirúrgica y hacer hincapié en la importancia de anotarlo. A su vez, es de responsabilidad del cirujano y/o radiólogo y del equipo de pabellón documentar estos tiempos y responsabilidad del patólogo y del personal que colabora en las unidades de anatomía patológica, anotar el tiempo total de fijación de la pieza quirúrgica.

- 3) **Tipo de fijador:** el único fijador recomendado para técnicas de inmunohistoquímica y moleculares es la formalina, que debe usarse diluida al 10% y neutralizada.

Esta formalina puede comprarse lista para usar, puede prepararse neutralizándola con carbonato de calcio o con buffer fosfato. La responsabilidad de proveer de la formalina correctamente diluida y neutralizada a las Unidades de toma de muestra es de las Unidades de Anatomía Patológica.

- 4) **Volumen de fijador:** lo recomendado es 10 veces el volumen de la muestra, sin embargo en piezas quirúrgicas grandes esto puede ser complicado para el transporte, en estos casos el volumen mínimo debiera ser el doble de la muestra.
- 5) **Grosor de los cortes que entran a proceso:** esto es un punto que depende exclusivamente de los patólogos. Los cortes para inclusión deben tener como máximo unos 3 milímetros de espesor. Cortes de mayor espesor en el procesamiento tienen problemas de deshidratación y por consiguiente de impregnación de parafina; esto conlleva que inicialmente es muy difícil obtener micro cortes (4 micrones) y se vuelve casi imposible con el paso de los días cuando la deshidratación se completa espontáneamente con la consiguiente retracción y resquebrajamiento del tejido.

Estas son las cinco recomendaciones para tener inclusiones de tejido de calidad para la obtención de micro cortes para técnicas de inmunohistoquímica y moleculares. A partir de este

punto los problemas en la determinación de marcadores tumorales son reversibles si existe suficiente muestra para repetir la técnica.

Indicaciones para evitar problemas en el proceso de determinación de marcadores tumorales:

- 1) **Validación secundaria o verificación de las técnicas:** antes de que un laboratorio comience con un examen a pacientes debiera existir una demostración y documentación realizada una sola vez de que las características de una prueba son comparables a las establecidas por el fabricante (validación primaria). Debe realizarse una "PRUEBA INICIAL DE DESEMPEÑO" (FDA y CLIA 88).
- 2) **Usar procedimientos estandarizados o idealmente automatizados.** Hay que atenerse a la normalización del método dada por el fabricante. A mayor nivel de automatización, menor variabilidad por lo tanto menor necesidad de validación.
- 3) **Trabajar con equipos calibrados y con programas de mantenimiento.**
- 4) **Usar reactivos y anticuerpos validados por FDA en EEUU o en Comunidad Europea como IVD (In Vitro Diagnosis):** caracterizados para su uso específico en diagnóstico, tienen procedimientos escritos (insert) para el uso específico de la prueba, muestras en las que se validó, instrucciones para el transporte, almacenamiento, instrucciones paso a paso de realización, exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad, recomendaciones de control de calidad, resumen, bibliografía, nombre y localización de la firma que lo manufactura, empaqueta y/o distribuye.

Los reactivos y anticuerpos ASR (Analytical Specimen Reagent) y RUO (research use only) no están validados aún para el diagnóstico a pacientes y en nuestro país hay empresas que los venden como tales.

Preferir anticuerpos listos para usar v/s los concentrados, aunque tienen un mayor costo, al usarlos es mayor la estandarización por lo que se requiere menos validación.

- 5) **Uso de controles estandarizados:** se debe usar control externo positivo y negativo por lámina y en el caso de los receptores hormonales además se recomienda elegir zonas que incluyan tejido mamario normal para control interno.
- 6) **Seguir recomendaciones de expertos** para interpretar e informar los exámenes: Manual de Anatomía Patológica / Guías ASCO/CAP, Protocolos CAP.
- 7) **Mantenerse al día** con los cambios en las recomendaciones.
- 8) **Dar Informes de resultados de marcadores tumorales** con elementos de identificación y diagnóstico estandarizados según recomendaciones de expertos: Manual de Anatomía Patológica / Guías ASCO/CAP, Protocolos CAP.

Estándares de calidad de los laboratorios:

El Acta de Mejoramiento de Laboratorios Clínicos de 1998 de Estados Unidos (CLIA 88) exige altos estándares de calidad para test complejos que incluyen las pruebas de factores predictivos en cáncer. Para esto requiere de la aplicación de controles externos que incluyen un exitoso desempeño en las pruebas de proficiencia externas (test de la Asociación Americana de Patólogos, CAP). En Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, el desempeño exitoso en este test es un requerimiento obligatorio desde 2001. Este Panel recomienda que las pruebas de RE y RP sean hechas en laboratorios acreditados por la CAP o con una acreditación formal.

El Programa de Acreditación de CAP requiere un resultado de 90% en el test de proficiencia, menos que eso se considera insatisfactorio y requerirá de una respuesta para corregir el problema detectado. La competencia del personal del laboratorio, así como del patólogo es un aspecto importante evaluado en el test de proficiencia.

Todos los laboratorios que informen RE y RP deben participar de programas específicos de proficiencia (como los de: CAP, Canadian Association of Pathologists, programas europeos de proficiencia, Royal College of Pathologists of Australasia Quality Assurance Program), al menos 2 veces al año con al menos un 90% de respuestas correctas.

ANEXO 3. Técnicas complementarias

Técnicas complementarias que se usan como factores pronósticos del cáncer de mama: receptores de estrógeno, receptores de progesterona, determinación histoquímica de HER2 y Ki67. Cuando realizarlas e indicación del FISH.(18)(19)

RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y PROGESTERONA

La Sociedad Americana de Oncología Clínica convocó en 2008 a un Panel internacional de expertos y desarrollaron recomendaciones para la realización óptima de la determinación inmunohistoquímica de receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP).

El panel recomienda determinar el estado de los RE y RP en todos los cánceres invasores de mama y en todas las recurrencias.

Además recomienda que todas las pruebas de RE y RP deben ser consideradas POSITIVAS si tienen al menos 1% de núcleos de células tumorales con inmunotinción, con reactividad presente en controles internos (elementos epiteliales normales) y externos.

Detalles:

Estándares del laboratorio: en el caso de las pruebas de inmunohistoquímica para RE y RP no hay un "gold standard" en cuanto a la prueba disponible. El Panel acordó que el estándar relevante sería utilizar cualquier prueba cuyos componentes pre analíticos y analíticos tienen una validación clínica. Es decir, para considerarse aceptables los resultados de estas pruebas, deben tener una concordancia de 90% con las pruebas validadas clínicamente para la categoría RE+ y RP+ y un 95% de concordancia para las categorías RE- y RP-.

Reporte de resultados: debe incluirse obligatoriamente 3 elementos y hay 2 optionales. Los obligatorios son:

- 1) Porcentaje/proorción de células tumorales positivas (núcleos teñidos). Deben evaluarse todas las áreas que contengan tumor en el corte examinado y en base a esto calcular el porcentaje. Puede utilizarse estimación visual o cuantificación manual o por análisis de imágenes (no hay estándar aún del sistema de imágenes utilizado).
- 2) Intensidad de la tinción: leve/moderada/acentuada o fuerte.

3) Interpretación del resultado usando 3 opciones mutuamente excluyentes, basados en el siguiente criterio:

- **Receptor positivo** (RE, RP): mínimo con un 1% de células tumorales teñidas. No debe usarse el término no concluyente.
- **Receptor negativo**: para cánceres que exhiben menos de 1% de células tumorales teñidas, con cualquier intensidad. Sólo debe considerarse negativo con la presencia de controles interno y externo apropiadamente teñidos. Cualquier prueba hecha sin controles intrínsecos (epitelio mamario normal), con resultado negativo, debe repetirse en otro bloque o en otra muestra de la paciente y reportarse como ININTERPRETABLE en vez de negativo.
- **Receptor ininterpretable**: cuando no existen las condiciones pre analíticas recomendadas, procesada usando procedimientos de laboratorio no conformes a las guías o la prueba utilizada no está validada ni controlada de acuerdo a las guías. Ejemplo: muestras fijadas en alcohol o formalina distinta a la formalina al 10%, neutra tamponada; tiempos de fijación menores a 6 horas o mayores a 72 horas; demora en el inicio de fijación mayores a 1 hora, muestras descalcificadas con ácidos fuertes y muestras con controles internos o externos teñidos en forma inapropiada (incluyendo epitelio mamario normal).

Debe especificarse el motivo del estado de receptor ininterpretable y debe sugerirse repetir la prueba en otra muestra, si es posible.

Los elementos opcionales del informe son:

- 1) Añadir una nota haciendo notar los resultados negativos de RE y RP cuando la histología del tumor se asocia casi siempre a RE y RP positivos. Esto es para los tipos histológicos especiales: carcinoma tubular, lobilllar y mucinoso o los carcinomas ductales grado 1.
- 2) Se puede añadir un score compuesto, usando intensidad y porcentaje como el H score o el Allred.

Población apropiada para realizar la prueba:

RE y RP deben ser determinados en todos los **cánceres de mama invasores** recientemente diagnosticados.

Para pacientes con múltiples tumores sincrónicos debe hacerse la prueba en al menos un tumor, de preferencia el de mayor tamaño.

También el Panel reconoce la realización de la prueba en todos los **carcinomas ductales in situ** recientemente diagnosticados, sin embargo por la falta de validación de estudios le deja la decisión de realizar la prueba al médico tratante más que hacer una recomendación formal.

Las recurrencias también deben re-testearse siempre para asegurar que resultados previos negativos de RE y/o RP no eran falsos negativos y para evaluar si hubo cambios biológicos en la muestra desde la prueba anterior.

Estándares de calidad de los laboratorios:

El Acta de Mejoramiento de Laboratorios Clínicos de 1998 de Estados Unidos (CLIA 88) exige altos estándares de calidad para test complejos que incluyen las pruebas de factores predictivos en cáncer. Para esto requiere de la aplicación de controles externos que incluyen un exitoso desempeño en las Pruebas de proficiencia externas (test de la Asociación Americana de Patólogos, CAP). En Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, el desempeño exitoso en este test es un requerimiento obligatorio desde 2001. Este Panel recomienda que las pruebas de RE y RP sean hechos en laboratorios acreditados por la CAP o tienen una acreditación formal.

El Programa de Acreditación de CAP requiere un resultado de 90% en el test de proficiencia, menos que eso se considera insatisfactorio y requerirá de una respuesta para corregir el problema detectado. La competencia del personal del laboratorio, así como del patólogo es un aspecto importante evaluado en el test de proficiencia.

Todos los laboratorios que informen RE y RP deben participar de programas específicos de proficiencia (como los de: CAP, Canadian Association of Pathologists, programas europeos de proficiencia, Royal College of Pathologists of Australasia Quality Assurance Program), al menos 2 veces al año con al menos un 90% de respuestas correctas.

Además los laboratorios deben reportar sus resultados de RE, RP y HER2 en cánceres de mama para evaluar sus desempeños.

RECEPTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO-2 (HER2)

La Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Colegio Americano de Patólogos (ASCO/CAP) publican en 2013 una actualización de la Guía de Recomendaciones para la prueba de HER2 en cáncer de mama del 2007.

Resumen:

El comité recomienda que el estado de HER2 (HER2 negativo o positivo) sea determinado en todos los cánceres invasores (Estadios precoces o recurrencias) sobre la base de uno o más test (inmunohistoquímica o hibridación in situ) de HER2 (positivo, equívoco o positivo).

Se define como HER2 positivo cuando (examinando área de tumor que tenga >10% de células neoplásicas contiguas y homogéneas) haya evidencia de sobreexpresión de proteína (inmunohistoquímica) o amplificación del gen (número de copias de HER2 o proporción HER2/CEP17 por hibridación in situ contando al menos 20 células dentro del área). Si los resultados son equívocos (no concluyentes) debe hacerse otro test alternativo (inmunohistoquímica o ISH).

Se debe repetir el test si los resultados son discordantes con los hallazgos histológicos.

Los laboratorios deben demostrar alta concordancia con un test validado de HER2 y debe ser hecho en laboratorios acreditados por la CAP u otra entidad acreditadora que demuestren altos estándares de calidad.

Recomendaciones:

- Asegurarse que se haga el test en al menos una muestra de tumor (ESTADIO precoz o metástasis), con inmunohistoquímica, IHQ (sobreexpresión de la proteína) o con hibridación in situ, ISH (sobreexpresión del gen) usando una prueba validada de HER2.
- Las Guías ASCO/CAP recomiendan utilizar una prueba aprobada por la FDA. Si se utilizan técnicas de ISH con campo de luz debe hacerse una validación inicial comparándola con una prueba de FISH aprobada por la FDA.
- Se informa como resultado para test de **HER2 POSITIVO** con (a) **IHQ 3+** o (b) **ISH positivo** usando un ISH de una señal o del doble señal. Se asume que no se observa discordancia histopatológica.
- Se informa como resultado para test de **HER2 EQUIVOCO** con (a) **IHQ 2+** o (b) **ISH equívoco** y se realiza el test alternativo en la misma muestra (a menos que se tengan dudas acerca del espécimen).

- Se informa como resultado **HER2 NEGATIVO** si un test (o todos los test) hechos en un espécimen tumoral muestran: (a) **IHQ 1+ o 0** o (b) **ISH negativo**, asumiendo que no hay discordancia histopatológica.
- El resultado **indeterminado** es cuando no se puede informar como positivo, negativo o equívoco en uno o ambos test (IHQ o ISH) por ejemplo por manipulación inadecuada de la muestra, artefactos que dificultan la interpretación o falla analítica. Se debe recomendar una nueva muestra si es posible.
- El patólogo debe asegurarse que sigue las recomendaciones de la Guía para interpretar e informar el test de HER2.
- Debe asegurarse que la muestra sigue las recomendaciones especificadas para la etapa pre analítica (comienzo de fijación dentro de 1 hora), que se usa como fijador formalina al 10% neutra bufferada durante 6 a 72 horas y que el procesamiento del test se hace de acuerdo a los protocolos estandarizados y validados.
- Se debe asegurar que el laboratorio cumple con los estándares de la calidad para la acreditación de la CAP o autoridad equivalente, que realiza y cumple con test de proficiencia externa.
- Si existe aparente discordancia histopatológica con el resultado del test, el patólogo debe considerar hacer un test adicional de HER2.

Se recomienda realizar el test en tumores primarios, recurrencias y tumores metastásicos. El tejido puede ser obtenido por biopsia core, biopsia incisional o procedimiento quirúrgico escisional. Las metástasis pueden ser biopsiadas desde la pared torácica, ganglios linfáticos regionales u órganos distantes. Es esencial asegurar el tiempo de inicio de la fijación (isquemia fría) y el tiempo de fijación que se incrementa de 6 a 48 horas a 6 a 72 horas en esta actualización.

Si está disponible se recomienda hacer el test en la biopsia core en una paciente recientemente diagnosticada de cáncer de mama. Si es claramente positivo o negativo, no se necesita repetir el test.

Si el test es negativo y hay discordancia histopatológica o si la manipulación de la muestra es distinta a las de las recomendaciones, realizar la prueba en un bloque del espécimen quirúrgico. Si resulta positivo, no hay que hacer más pruebas. Sin embargo, si resulta negativo y persisten las dudas con este resultado, se recomienda repetir el test en otro bloque del tumor. Si las tres pruebas resultan negativas, no se necesita hacer otros test.

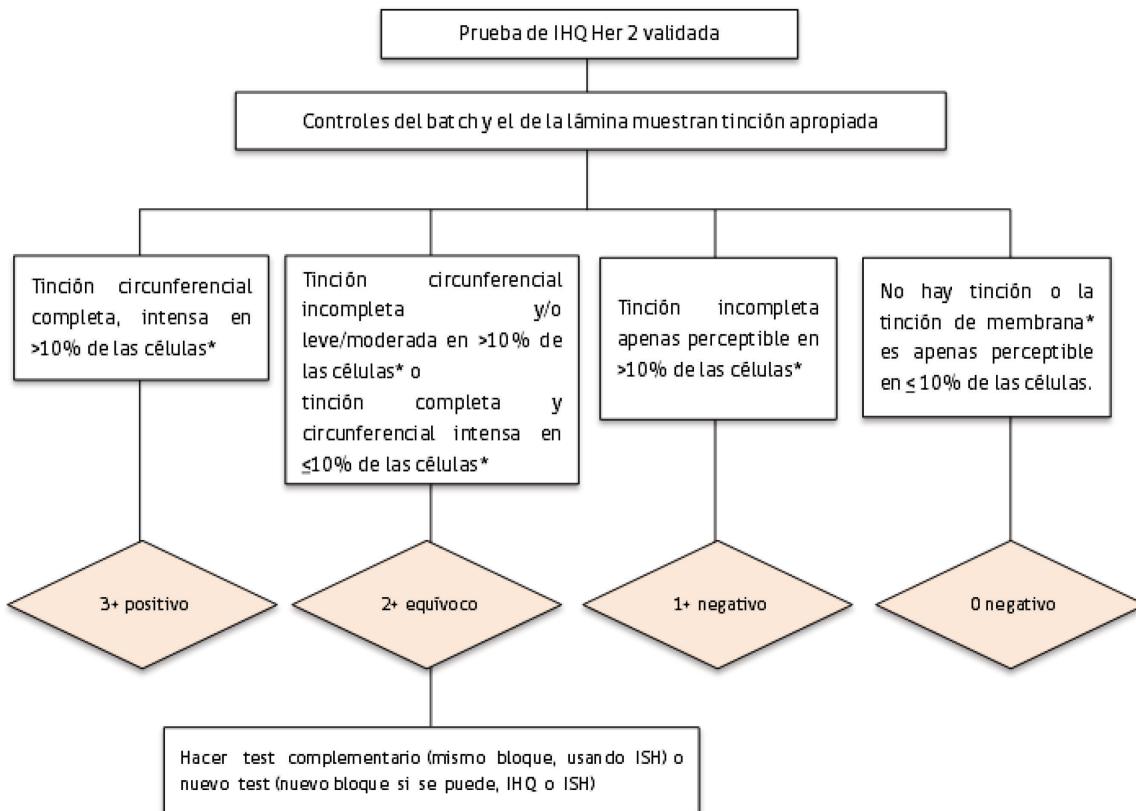
Idealmente el patólogo que realiza el estudio histopatológico del tumor debe determinar cuál es la prueba óptima (IHQ o ISH) para determinar el estado de HER2.

Reporte de resultados:

1) POSITIVO:
- IHQ 3+: tinción de membrana circunferencial completa, intensa observada en una población homogénea y contigua, en >10% de células de tumor invasor. Fácilmente observable con aumento menor.
- ISH positivo: HER2/CEP17 ≥ 2.0 con un número promedio de copias de HER2 ≥ 4.0 señales por célula.
HER2/CEP17 ≥ 2.0 con un número promedio de copias de HER2 <4.0 señales por célula.
HER2/CEP17 <2.0 con un número promedio de copias de HER2 ≥ 6.0 señales por célula.
2) EQUÍVOCO: hacer otro test alternativo (misma muestra) o usar nuevo espécimen con el mismo test u otro alternativo:
- IHQ 2+: tinción circunferencial de membrana que es incompleta y/o débil/moderada en >10% de las células invasoras o tinción de membrana completa y circunferencial que es intensa en $\leq 10\%$ de las células invasoras.
- ISH equívoco:
- HER2/CEP17 <2.0 con un número promedio de copias de HER2 ≥ 4.0 y <6.0 señales por célula
3) NEGATIVO: en un test o ambos test.
- IHQ 1+: tinción de membrana incompleta que es débil/apenas perceptible en >10% de las células invasoras.
- IHQ 0: no se observa tinción o la tinción de membrana es incompleta o débil/apenas perceptible en $\leq 10\%$ de las células invasoras.
- ISH negativo: HER2/CEP17 <2.0 con un número promedio de copias de HER2 <4.0 señales por célula.
4) INDETERMINADO: cuando no se puede informar negativo, positivo o equívoco en uno o ambos test por las siguientes condiciones:
- Inadecuada manipulación de la muestra.
- Artefactos que dificultan la interpretación.
- Fallas analíticas del test. Se requiere solicitar otra muestra para determinar el estado de HER2.

Requerimientos de la validación analítica de las pruebas: se recomienda usar pruebas aprobadas por la FDA.

Aseguramiento de la competencia del laboratorio: la competencia de los profesionales del laboratorio y de los patólogos debe continuamente controlarse idealmente con test de competencias. Desde las guías del 2007 se exigen test externos de proficiencia, como el de la CAP.



Características histopatológicas que son sugerentes de un test de HER2 discordante:

- 2) Resultado del test inicial de HER2 en una biopsia core NEGATIVO en uno de los siguientes casos:
 - Carcinoma de alto grado (grado 3).
 - Poca cantidad de tumor invasor en la biopsia core.
 - El especimen de la resección quirúrgica contiene áreas de tumor de alto grado que es morfológicamente distinto a lo que se había diagnosticado en la biopsia core inicial.

- HER2 equívoco hecho con inmunohistoquímica e ISH en biopsia core.
- Dudas acerca de la manipulación de la biopsia core (tiempos de isquemia prolongados, período de fijación muy corto, otro fijador distinto a la formalina 10% neutra bufferada) o test en que se sospeche falso negativo.

Debe hacerse un nuevo test de HER2 en la muestra de excisión quirúrgica.

- 3) Resultado del test inicial de HER2 en una biopsia core de un carcinoma de bajo grado, **POSITIVO** en los siguientes casos:

- Carcinoma ducta infiltrante grado 1 o carcinoma lobulillar, con RE y RP positivos.
- Carcinoma tubular puro
- Carcinoma mucinoso puro
- Carcinoma cribiforme puro
- Carcinoma adenoideo quístico puro.

Debe hacerse un nuevo test de HER2.

Ki67

A pesar de que hay datos que es un marcador pronóstico en cancer de mama precoz, **su rol en el tratamiento se mantiene incierto**. Se convocó a un panel de expertos en 2010 "International Ki67 in Breast Cancer Working Group", para revisar el state of art de Ki67 y su potencial utilidad. Sin embargo, reconocieron el poco acuerdo en la utilidad clínica de Ki67 y los niveles de variabilidad y heterogeneidad en la validación de métodos para su evaluación.

La Asociación Americana de Patólogos ASCO determinó que es insuficiente la evidencia para recomendar el uso de rutina de este marcador para **pronóstico en pacientes recientemente diagnosticadas de cáncer de mama**. La utilidad clínica parece ser un marcador de pronóstico cuando se quiere definir subgrupos de tumores o como parte de un panel con varios biomarcadores como RE, RP y HER2.

Recomiendan estandarizar la metodología de determinación para disminuir la variabilidad y armonizar el score y el reporte:

- **Condiciones preanalíticas:** evitar retrasar el tiempo de inicio de fijación, no utilizar muestras congeladas para biopsia intraoperatoria, uso de otros fijadores o decalcificadores

ácidos. Utilizar tacos de parafina almacenados a temperatura ambiental en vez de láminas cortadas expuestas al aire por más de 14 días.

- **Variables** analíticas: contar al menos 3 campos de aumento mayor seleccionados al azar si la tinción es homogénea. Si se dispone de la pieza quirúrgica, se recomienda examinar varios campos a través de todo el tumor y calcular un promedio. Utilizar controles conocidos positivos y negativos por batch.
- Recomiendan para el cálculo contar preferentemente 1000 células invasoras, con un mínimo aceptado de 500 células invasoras en campos considerados representativos.
- Sólo la tinción nuclear se considera positiva, la intensidad no es relevante.
- Se puede usar muestras de biopsias cores o pieza quirúrgica, sin embargo, si se quiere hacer estudios comparativos usar sólo un tipo de muestra.
- El resultado se expresa como porcentaje: número de células positivas sobre el total de células neoplásicas invasoras del área examinada.

Punto de corte:

Se han discutido múltiples métodos para determinar distinguir positivo de negativo o marcador alto o bajo. El corte en 10-20% es el que ha resultado más comúnmente utilizado en la población estudiada. Sin embargo, la falta de estandarización del método ha limitado este valor. El Comité de expertos no encontró un punto de consenso para utilizar en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS GPC 2010

- 5 Anne Mc Tiernan et al. « Behavioral risk factors in breast cancer: Can risk be modified? The Oncologist 8 (4):326-334
- 6 Schwartz, G. F., K. S. Hughes, et al. (2008). "Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007." Cancer 113(10): 2627-37.
- 7 Gómez, F. (2006). "Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama." Rev. Med. Clin. Condes 17(4): 149-63.
- 8 Worsham, M. J., J. Abrams, et al. (2007). "Breast cancer incidence in a cohort of women with benign breast disease from a multiethnic, primary health care population." Breast J 13(2): 115-21.
- 9 Vogel, V. G. (2003). "Management of the high-risk patient." Surg Clin North Am 83(4): 733-51.16 Vogel, 2006
- 10 Peralta, O. (2006). "Terapia de reemplazo hormonal en la menopausia y riesgo de cáncer de mama." Rev. Med. Clin. Condes 17(4): 179-85.
- 11 Fournier, A., F. Berrino, et al. (2005). "Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort." Int J Cancer 114(3): 448-54.
- 12 Suzuki, R., W. Ye, et al. (2005). "Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study." J Natl Cancer Inst 97(21): 1601-8.
- 13 Begum, P., C. E. Richardson, et al. (2009). "Obesity in post menopausal women with a family history of breast cancer: prevalence and risk awareness." Int Semin Surg Oncol 6: 1.
- 14 Chlebowski, R. T., G. L. Blackburn, et al. (2006). "Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study." J Natl Cancer Inst 98(24): 1767- 76.
- 15 Hartmann, L. C., T. A. Sellers, et al. (2005). "Benign breast disease and the risk of breast cancer." N Engl J Med 353(3): 229-37.

- ¹⁶ Li, C. I., K. E. Malone, et al. (2008). "Timing of menarche and first full-term birth in relation to breast cancer risk." *Am J Epidemiol* 167(2): 230-9.
- ¹⁷ Travis, L. B., D. Hill, et al. (2005). "Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma." *J Natl Cancer Inst* 97(19): 1428-37.
- ¹⁸ Fisher, B., J. P. Costantino, et al. (2005). "Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study." *J Natl Cancer Inst* 97(22): 1652-62
- ¹⁹ Decarli, A., S. Calza, et al. (2006). "Gail model for prediction of absolute risk of invasive breast cancer: independent evaluation in the Florence-European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition cohort." *J Natl Cancer Inst* 98(23): 1686-93.
- ²⁰ Bondy, M. L. and L. A. Newman (2006). "Assessing breast cancer risk: evolution of the Gail Model." *J Natl Cancer Inst* 98(17): 1172-3.
- ²¹ Crispo, A., G. D'Aiuto, et al. (2008). "Gail model risk factors: impact of adding an extended family history for breast cancer." *Breast J* 14(3): 221-7.
- ²² Tabar, L., G. Fagerberg, et al. (1989). "The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit." *J Epidemiol Community Health* 43(2): 107-14.
- ²³ Thurfjell, E. and J. Anders (1996). "Breast Cancer Survival Rates with Mammographic Screening: Similar Favorable Survival Rates for Women Younger and Those Older than 50 Years." *Radiology* 201(2): 421-27.
- ²⁴ Jackson, V. (2002). "Screening Mammography: Controversies and Headlines." *Radiology* 225(2): 323- 326.
- ²⁵ Duffy, S. W., L. Tabar, et al. (2002). "The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties." *Cancer* 95(3): 458-69
- ²⁶ Freedman, G. M., P. R. Anderson, et al. (2003). "Routine mammography is associated with earlier stage disease and greater eligibility for breast conservation in breast carcinoma patients age 40 years and older." *Cancer* 98(5): 918-25.
- ²⁷ De Laney, Rowland, (2008) "Breast Sarcoma: A review of diagnosis and treatment" (2008)

- 28 Ernst, M. F., A. C. Voogd, et al. (2004). "Breast carcinoma diagnosis, treatment, and prognosis before and after the introduction of mass mammographic screening." *Cancer* 100(7): 1337-44.
- 29 U. S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services, Segunda Edición. Washington, DC: Oficina de Prevención y Promoción de la Salud, 2002.
- 30 The New England Journal of Medicine, "On mammography-More agreement than disagreement", November, 2009
- 31 Schueller, G., C. C. Riedl, et al. (2008). "Image quality, lesion detection, and diagnostic efficacy in digital mammography: full-field digital mammography versus computed radiography-based mammography using digital storage phosphor plates." *Eur J Radiol* 67(3): 487-96.
- 32 Sabate, J., M. Clotet, et al. (2007). "Radiologic Evaluation of Breast Disorders Related to Pregnancy and Lactation." *Radiographics* 27(Special Issue).
- 33 Janni, W., B. Rack, et al. (2006). "Pregnancy-associated breast cancer -- special features in diagnosis and treatment." *Onkologie* 29(3): 107-12.
- 33 Janni, W., B. Rack, et al. (2006). "Pregnancy-associated breast cancer -- special features in diagnosis and treatment." *Onkologie* 29(3): 107-12.
- 34 Schueller, G., S. Jaromi, et al. (2008). "US-guided 14-gauge Core-Needle Breast Biopsy: Results of a Validation Study in 1352 Cases." *Radiology* 248(2): 406-13.
- 35 ACS guidelines for breast cancer screening, Breas Cancer Disease Site group (2003)
- 36 Kumar, (2006), F-FDG PET in detecting primary breast cancer, Journal of nuclear medicine 48 (10) 1751
- 37 Colleen, (2009), artículo de revisión de la utilización de imágenes para la detección de metástasis óseas en mujeres portadoras de cáncer de mama.
- 131 Crivellari, D., M. Aaparo, et al. (2007). "Breast Cancer in the Elderly". *Journal of Clinical Oncology*. Volume 25 – number 14 may 10.
- 132 Gennari, R. and R. A. Audisio (2008). "Breast cancer in elderly women. Optimizing the treatment." *Breast Cancer Res Treat* 110(2): 199-209.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS GPC 2015

1. Instituto Nacional de Cancerología ESE (INC)-FEDESLUD. Guía de Atención integral para la Detección temprana, Tratamiento integral, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama. Colombia; 2012. Report No.: Guia N°01.
2. Altinyollar H, Dingil G, Berberoglu U. Detection of infraclavicular lymph node metastases using ultrasonography in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2005 Dec 15;92(4):299-303.
3. Podkrajsek M, Music MM, Kadivec M, Zgajnar J, Besic N, Pogacnik A, et al. Role of ultrasound in the preoperative staging of patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 2005 May;15(5):1044-50.
4. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 May;186(5):1342-8.
5. Brancato B, Zappa M, Bricolo D, Catarzi S, Risso G, Bonardi R, et al. Role of ultrasound-guided fine needle cytology of axillary lymph nodes in breast carcinoma staging. *Radiol Med (Torino).* 2004 Oct;108(4):345-55.
6. van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, Oldenburg HSA, Rutgers EJT, Kroon BBR. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer.* 2006 Aug 1;107(3):467-71.
7. Dixon JM, Walsh J, Paterson D, Chetty U. Colour Doppler ultrasonography studies of benign and malignant breast lesions. *Br J Surg.* 1992 Mar;79(3):259-60.
8. SKLLTYGSTTJ. Color doppler evaluation of axillary lymph node in patients with breast tumor. *J Med ULTRASOUND.* 1996;(23):1.
9. Couto D, Dias M, Gonçalo M, Pinto E, de Oliveira CF. Diagnostic value of ultrasound and color Doppler in identifying axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(5):568-70.
10. Walsh JS, Dixon JM, Chetty U, Paterson D. Colour Doppler studies of axillary node metastases in breast carcinoma. *Clin Radiol.* 1994 Mar;49(3):189-91.
11. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KGA, Muller SH, Kröger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1990. 2003 May;39(8):1068-73.

12. de Kanter AY, Menke-Pluijmers MBE, Henzen-Logmans SC, van Geel AN, van Eijck CJH, Wiggers T, et al. Reasons for failure to identify positive sentinel nodes in breast cancer patients with significant nodal involvement. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2006 Jun;32(5):498–501.
13. Stewart VR, Meacock L, Ljutikov A, Evans D, Wasan R, Milnes V, et al. Ultrasound and fine needle aspiration assessment of the axilla in patients with operable invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2006 Jul 10;8(Suppl 1):P19.
14. Sahoo S, Sanders MA, Roland L, Pile N, Chagpar AB. A strategic approach to the evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients: analysis of 168 patients at a single institution. *Am J Surg.* 2007 Oct;194(4):524–6.
15. Somasundar P, Gass J, Steinhoff M, Koeliker S, Dizon D, Cady B, et al. Role of ultrasound-guided axillary fine-needle aspiration in the management of invasive breast cancer. *Am J Surg.* 2006 Oct;192(4):458–61.
16. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Nov 1;31(31):3997–4013.
17. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Nov 1;31(31):3997–4013.
18. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20;101(10):736–50.
19. Polley M-YC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Dec 18;105(24):1897–906.
20. Informes Técnicos Cáncer del Adulto – RedCronicas – Ministerio de Salud [Internet]. [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://www.redcronicas.cl/temas-de-salud/cancer-2/cancer-adulto-panda/informes-tecnicos-cancer-del-adulto/>
21. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 16;103(22):1656–64.

22. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep 1;24(9):2206–23.
23. CPG Secretariat, Ministry of Health Malasya. Management of breast cancer. Malasya: Ministry of Health Malaysia.; 2010 Nov. Report No.: 2º Edición.
24. NICE Clinical Guideline. Clinical Practice Guideline Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. UK: NICE; 2009.
25. New Zealand Guidelines Group. Clinical Practice Guideline: Management of early Breast Cancer. New Zealand; 2009.
26. Christiaens M-R, Vlayen J, Gailly J. National Clinical Practice Guideline : Breast Cancer. Belgica; 2007. Report No.: KCE report s 63A.
27. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, et al. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:165.
28. Kumar R, Zhuang H, Schnall M, Conant E, Damia S, Weinstein S, et al. FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2006 Mar;27(3):231–6.
29. Taira N, Ohsumi S, Takabatake D, Hara F, Takashima S, Aogi K, et al. Determination of indication for sentinel lymph node biopsy in clinical node-negative breast cancer using preoperative 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography fusion imaging. *Jpn J Clin Oncol.* 2009 Jan;39(1):16–21.
30. Radan L, Ben-Haim S, Bar-Shalom R, Guralnik L, Israel O. The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Cancer.* 2006 Dec 1;107(11):2545–51.
31. Haug AR, Schmidt GP, Klingenstein A, Heinemann V, Stieber P, Priebe M, et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers. *J Comput Assist Tomogr.* 2007 Aug;31(4):629–34.
32. Mahner S, Schirrmacher S, Brenner W, Jenicke L, Habermann CR, Avril N, et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2008 Jul;19(7):1249–54.

33. Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Mar;35(3):475–83.
34. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD000563.
35. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):95–102.
36. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Feb;16(2):441–52.
37. Bijker N, Fentiman IS, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):3381–7.
38. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 16;103(6):478–88.
39. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Hundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jan;12(1):21–9.
40. Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, Davies C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):162–77.
41. Silverstein MJ, Lagios MD. Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):193–6.
42. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*. 2003 Oct;186(4):337–43.
43. Olivotto I, Levine M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of

- breast cancer: the management of ductal carcinoma in situ (summary of the 2001 update). CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2001 Oct 2;165(7):912-3.
44. The management of ductal carcinoma in situ (DCIS). The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 1998 Feb 10;158 Suppl 3:S27-34.
 45. Polgár C, Kahán Z, Orosz Z, Gábor G, Hadjiev J, Cserni G, et al. The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. Pathol Oncol Res POR. 2008 Jun;14(2):179-92.
 46. Williamson D, Dinniwell R, Fung S, Pintilie M, Done SJ, Fyles AW. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2010 Jun;95(3):317-20.
 47. Caja Costarricense de Seguro Social. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de mama. Costa Rica: Caja Costarricense de Seguro Social; 2012.
 48. Fisher B. Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. CA Cancer J Clin. 1999 Jun;49(3):159-77.
 49. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl. 2014 Mar 22;383(9922):1041-8.
 50. Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. 2009 Apr;91(1):23-32.
 51. Vilarino-Varela M, Chin YS, Makris A. Current indications for post-mastectomy radiation. Int Semin Surg Oncol ISSO. 2009;6:5.
 52. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet. 1999 May 15;353(9165):1641-8.
 53. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C, Wang Y, Clarke M, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;2010(41):162-77.

54. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment [Internet]. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2009 [cited 2014 Aug 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11643/>
55. Sautter-Bihl M-L, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al. 2008 Jul;184(7):347-53.
56. Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C, Hery M, Ganem G, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. Crit Rev Oncol Hematol. 2011 Aug;79(2):91-102.
57. Vinod SK, Pendlebury SC. Review of internal mammary chain irradiation in breast cancer. Breast Edinb Scotl. 1999 Oct;8(5):245-50.
58. Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jul 15;44(5):997-1003.
59. Grabenbauer GG. Internal mammary nodes in invasive breast carcinoma. To treat or not to treat? Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al. 2004 Nov;180(11):690-4.
60. Bouchardy C, Rapiti E, Usel M, Majno SB, Vlastos G, Benhamou S, et al. Excess of cardiovascular mortality among node-negative breast cancer patients irradiated for inner-quadrant tumors. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2010 Mar;21(3):459-65.
61. Hoornig MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar 7;99(5):365-75.
62. Roychoudhuri R, Robinson D, Putcha V, Cuzick J, Darby S, Møller H. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. BMC Cancer. 2007;7:9.
63. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. Lancet. 2010 Jul 10;376(9735):91-102.
64. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacémi Y. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. Crit Rev Oncol Hematol. 2009 Aug;71(2):102-16.

65. Punglia RS, Saito AM, Neville BA, Earle CC, Weeks JC. Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. *BMJ*. 2010;340:c845.
66. Arcangeli G, Pinnarò P, Rambone R, Giannarelli D, Benassi M. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1;64(1):161-7.
67. Montemurro F, Gatti M, Redana S, Jacomuzzi ME, Nanni D, Durando A, et al. Concurrent radiotherapy does not affect adjuvant CMF delivery but is associated with increased toxicity in women with early breast cancer. *J Chemother Florence Italy*. 2006 Feb;18(1):90-7.
68. Cochrane Database. Sequency of chemotherapy and radiotherapy for early breast cáncer. 2013.
69. Chetty U, Jack W, Prescott RJ, Tyler C, Rodger A. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. *Edinburgh Breast Unit. Br J Surg*. 2000 Feb;87(2):163-9.
70. Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Steele RJ, Chetty U, Stewart HJ. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg*. 1995 Nov;82(11):1504-8.
71. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):546-53.
72. SIGN. Clinical Practice Guideline Management of breast cancer in women [Internet]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.
73. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. 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. *J Am Coll Surg*. 1999 Jun;188(6):586-95; discussion 595-6.
74. Saiz E, Toonkel R, Poppiti RJ, Robinson MJ. Infiltrating breast carcinoma smaller than 0.5 centimeters: is lymph node dissection necessary? *Cancer*. 1999 May 15;85(10):2206-11.
75. Hoebers FJ, Borger JH, Hart AA, Peterse JL, Th EJ, Lebesque JV. Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. *Cancer*. 2000 Apr 1;88(7):1633-42.

76. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1385-94.
77. Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008 Mar 29;371(9618):1098-107.
78. James ML, Lehman M, Hider PN, Jeffery M, Hickey BE, Francis DP. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;
79. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2006 Jun;7(6):467-71.
80. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008 Apr;9(4):331-41.
81. Whelan TJ, Pignol JP. Long-terms results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:513-20.
82. Dayes I, Rumble RB, Bowen J, Dixon P, Warde P, Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2012 Sep;24(7):488-98.
83. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1378-87.
84. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiel JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):963-8.
85. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3259-65.

86. Belkacémi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourgier C, Hery M, Ganem G, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 Aug;79(2):91-102.
87. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, Kim D-H, Berrang T, Truong PT, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Nov 10;31(32):4038-45.
88. Shah C, Badiyan S, Ben Wilkinson J, Vicini F, Beitsch P, Keisch M, et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite® breast brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(10):3279-85.
89. Smith GL, Jiang J, Buchholz TA, Xu Y, Hoffman KE, Giordano SH, et al. Benefit of adjuvant brachytherapy versus external beam radiation for early breast cancer: impact of patient stratification on breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Feb 1;88(2):274-84.
90. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.* 2010 Jul 10;376(9735):91-102.
91. Veronesi U, Orecchia R, Zurruda S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2005 Mar;16(3):383-8.
92. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006 Apr 12;295(14):1658-67.
93. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):29-40.
94. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005 May 14;365(9472):1687-717.
95. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen M-B, Andersen J, Cold S, Edlund P, et al. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: results from a randomised

- comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2007 Mar;43(5):877-84.
96. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. Cancer. 2006 Jun 1;106(11):2337-44.
 97. Ward S, Simpson E, Davis S, Hind D, Rees A, Wilkinson A. Taxanes for the adjuvant treatment of early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess Winch Engl. 2007 Oct;11(40):1-144.
 98. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD004421.
 99. Ginés J, Sabater E, Martorell C, Grau M, Monroy M, Casado MA. Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. 2011 Jul;13(7):485-98.
 100. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2008 Apr 17;358(16):1663-71.
 101. Falkson C, Jooste R, Falkson H. Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil (CMF) Plus or Minus Depo-Buserelin in Premenopausal Women with Lymph Node Positive Breast Cancer. Roceeding Am Soc Clin Oncol. 2001;(20):1777.
 102. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012 Feb 4;379(9814):432-44.
 103. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2917-31.
 104. International Breast Cancer Study Group, Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2006 Mar 20;24(9):1332-41.
 105. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):805-16.

106. Gray Richard, Rea Daniel, Handley Kelly et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen and 10 years compared to stopping at age 5 in 6953 mujeres with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;(Suppl; abstr 5).
107. Lin NU, Winer EP. Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008 Feb 10;26(5):798-805.
108. Koc M, Polat P, Suma S. Effects of tamoxifen on pulmonary fibrosis after cobalt-60 radiotherapy in breast cancer patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2002 Aug;64(2):171-5.
109. Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ, Zouhair A, Mirimanoff RO, Kramar A, et al. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer.* 2004 Oct 4;91(7):1251-60.
110. Azria D, Larbouret C, Cunat S, Ozsahin M, Gourgou S, Martineau P, et al. Letrozole sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation. *Breast Cancer Res BCR.* 2005;7(1):R156-63.
111. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, Obedian E, DiGiovanna MP, Burtness B, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):17-23.
112. Harris EER, Christensen VJ, Hwang W-T, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):11-6.
113. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment [Internet]. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2009 [cited 2014 Aug 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11643/>
114. Marziona A, Mattar R, Hegg S., Neoadjuvant endocrine therapy with exemestane in locally advanced breast cancer: The initial results from a Brazilian breast cancer center. *J Clin Oncol.* 2011;29 (Supl 27, Abst 135).
115. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014 Jul 10;371(2):107-18.
116. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jan 29;372(5):436-46.

117. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Oncologist*. 2008 Jun;13(6):620-30.
118. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PloS One*. 2011;6(6):e21030.
119. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2012 Jun;29(2):503-10.
120. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006243.
121. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, Marrone BF, Criscitiello C, Bagnardi V, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2013 Feb;39(1):44-50.
122. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. 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. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Aug;22(8):1736-47.
123. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Dec 19;374(9707):2055-63.
124. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi7-23.
125. Bisphosphonates and other bone agent for breast cancer. The Cochrane Library, 2012, Issue 2. The Cochrane Library; 2012. Report No.: Issue 2.
126. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2015 Jul 23;
127. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753-61.

128. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Hundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Dec;22(12):2546-55.
129. Miller PD. Bone density and markers of bone turnover in predicting fracture risk and how changes in these measures predict fracture risk reduction. *Curr Osteoporos Rep*. 2005 Sep;3(3):103-10.
130. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HCF, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer*. 2009 May;9(2):77-85.
131. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, Sloan JA, Perez EA, Johnson DB, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Oct;117(3):603-9.
132. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, Apffelstaedt JP, Clack G, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):967-75.
133. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, Bhattacharya R, Vujovich KT, Perera S, et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2644-52.
134. Abstracts of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 13-16, 2007. San Antonio, Texas, USA. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Dec;106 Suppl 1:S1-350.
135. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Oct 20;26(30):4875-82.
136. International Osteoporosis Foundation | Bone Health [Internet]. [cited 2014 Sep 24]. Available from: <http://www.iofbonehealth.org/>
137. National Collaborating Centre for Cancer; Clinical Practice Guideline: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. UK: National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2009.
138. Akbari M, Zirakzadeh H, Nafisi N. Margin Status Influence on the Outcome of Patients Treated with Breast Conserving Surgery. *Iran J Cancer Prev*. 2011;4:177-82.

139. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2010 Dec;46(18):3219-32.
140. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar;21(3):704-16.
141. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995 Nov 30;333(22):1444-55.
142. Rahman GA. Breast Conserving Therapy: A surgical Technique where Little can Mean More. *J Surg Tech Case Rep*. 2011 Jan;3(1):1-4.
143. Zhang L, Liu C, Wang W, Xu X, Chen B. Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. *Surg Oncol*. 2012 Dec;21(4):252-6.
144. Tan VKM, Goh BKP, Fook-Chong S, Khin L-W, Wong W-K, Yong W-S. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2011 Jul 1;104(1):97-103.
145. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, Sardanelli F, Irwig L, Mamounas EP, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Mar 6;105(5):321-33.
146. Scotti V, Desideri I, Meattini I, Di Cataldo V, Cecchini S, Petrucci A, et al. Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with an evidence-based approach. *Cancer Treat Rev*. 2013 Apr;39(2):119-24.
147. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Mar;22(3):515-23.
148. Bourgier C, Pessoa EL, Dunant A, Heymann S, Spielmann M, Uzan C, et al. Exclusive alternating chemotherapy and radiotherapy in nonmetastatic inflammatory breast cancer: 20 years of follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):690-5.

149. Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Jun;22(6):1308-17.
150. Harris L, Fritzsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5287-312.
151. Roché H, Kerbrat P, Bonneterre J, Fargeot P, Fumoleau P, Monnier A, et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2006 Aug;17(8):1221-7.
152. Gnant M, Mlineritsch B, Schipplinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009 Feb 12;360(7):679-91.
153. Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Jun;22(6):1308-17.
154. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Dec;112(3):533-43.
155. Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, Hozumi Y, Fujiwara Y, Masuda N, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the J017360 Trial Group. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jan;119(1):127-36.
156. Johnston S, Pippen J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5538-46.
157. Amir E, Ocaña A, Seruga B, Freedman O, Clemons M. Lapatinib and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010 Aug;36(5):410-5.

158. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109-19.
159. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Dec;112(3):533-43.
160. Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, Schwartzberg LS, Arbushtes MC, Maltzman JD, et al. Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2009 Jun;20(6):1026-31.
161. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2585-92.
162. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1124-30.
163. von Minckwitz G, Bois A du, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):1999-2006.
164. Hutchinson L. From ASCO-breast cancer: EMILIA trial offers hope. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012 Aug;9(8):430.
165. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii11-9.
166. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014 Oct 10;32(29):3307-29.

167. The Cochrane Library. Bisphosphonates and other bone agent for breast cancer. 2012. Report No.: Issue 2.
168. Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VCG, Ernst MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Feb;120(1):9-16.
169. Fodor J, Major T, Polgár C, Orosz Z, Sulyok Z, Kásler M. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. 2008 Jun;17(3):302-8.
170. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast Edinb Scotl*. 2012 Jun;21(3):242-52.
171. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst*. 2010 Apr 7;102(7):456-63.
172. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 Feb 22;322(8):494-500.
173. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):134-41.
174. SIGN. Guidelines: Management of breast cancer in women. [Internet]. ŪK: SIGN; 2007. Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/84/index.html>.
175. Tsao M. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. [Internet]. Cochrane Library; 2009. Available from: <http://nlm.nih.gov/online/online/10.1002/14651858.CD003869.pub2/pdf>
176. Agency for Healthcare Research and Quality, U.S., Department of Health and Human Services. Imaging Techniques for Treatment Evaluation for metastatic breast cancer Technical Brief Number 17 for Metastatic Breast Cancer [Internet]. USA: Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Service; 2014 Oct. Report No.: AHRQ Publication N o. 14-EHC044-E F. Available from: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/554/1981/breast-cancer-imaging-report-141001.pdf>

177. Gold LS, Lee CI, Devine B, Nelson H, Chou R, Ramsey S, et al. Imaging Techniques for Treatment Evaluation for Metastatic Breast Cancer [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 [cited 2015 Jun 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253155/>
178. Gemignani ML, Patil S, Seshan VE, Sampson M, Humm JL, Lewis JS, et al. Feasibility and predictability of perioperative PET and estrogen receptor ligand in patients with invasive breast cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2013 Oct;54(10):1697-702.
179. Clark AS, McDonald E, Lynch MC, Mankoff D. Using nuclear medicine imaging in clinical practice: update on PET to guide treatment of patients with metastatic breast cancer. *Oncol Williston Park N.* 2014 May;28(5):424-30.
180. Hashimoto K, Yonemori K, Katsumata N, Shimizu C, Hirakawa A, Hirata T, et al. Prediction of progressive disease using tumor markers in metastatic breast cancer patients without target lesions in first-line chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2010 Nov;21(11):2195-200.
181. National Collaborating Centre for Cancer (NICE. Clinical Practice Guideline: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. UK: National Collaborating Centre for Cancer (NICE; 2009.
182. New Zealand Guidelines Group. Clinical Practice Guideline: Management of early Breast Cancer. New Zealand; 2009.
183. National Health and Medical Research Council (NHMRC. Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer. Camperdown,Australia: National Breast Cancer Centre; 2001.
184. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Mar 1;31(7):961-5.
185. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol.* 2001 Aug;28(4):400-18.
186. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Jul 12;362(9378):95-102.

187. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994 May 25;271(20):1593-7.
188. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994 May 25;271(20):1587-92.
189. Robertson C, Ragupathy SKA, Boachie C, Fraser C, Heys SD, MacLennan G, et al. Surveillance mammography for detecting ipsilateral breast tumour recurrence and metachronous contralateral breast cancer: a systematic review. *Eur Radiol.* 2011 Dec;21(12):2484-91.
190. Boné B, Aspelin P, Isberg B, Perbeck L, Veress B. Contrast-enhanced MR imaging of the breast in patients with breast implants after cancer surgery. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 1995 Mar;36(2):111-6.
191. Belli P, Pastore G, Romani M, Terribile D, Canadè A, Costantini M. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrence after breast conserving therapy. *Rays.* 2002 Dec;27(4):241-57.
192. Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA, Payley M, Walmsley K, Cowley G, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg.* 1997 Aug;84(8):1147-51.
193. Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Görlich J, Kreienberg R, Brambs HJ, et al. Value of MR mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 1997 Oct;21(5):780-4.
194. Viehweg P, Rotter K, Laniado M, Lampe D, Buchmann J, Kölbl H, et al. MR imaging of the contralateral breast in patients after breast-conserving therapy. *Eur Radiol.* 2004 Mar;14(3):402-8.
195. Wojcinski S, Farrokh A, Hille U, Hirschauer E, Schmidt W, Hillemanns P, et al. Optimizing breast cancer follow-up: diagnostic value and costs of additional routine breast ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2011 Feb;37(2):198-206.
196. Shea-Budgell M, Quan ML, Mehling B, Temple-Oberle C. Breast reconstruction following prophylactic or therapeutic mastectomy for breast cancer: Recommendations from an evidence-based provincial guideline. *Can J Plast Surg J Can Chir Plast.* 2014;22(2):103-11.
197. Torres Soledad, Acevedo Juan Carlos, Aguirre Bernardita. Estado del arte el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes.* 2013;24(4):588-609.

198. Ibañez Mauricio, Ibañez R Gladys, Pereira Nicolas. Reconstrucción mamaria con colgajo TRAM pediculado. *Rev Chil Cir.* 2012 Feb;64(1):40-5.
199. Spear SL, Newman MK, Bedford MS, Schwartz KA, Cohen M, Schwartz JS. A retrospective analysis of outcomes using three common methods for immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2008 Aug;122(2):340-7.
200. Eriksen C, Lindgren EN, Frisell J, Stark B. A prospective randomized study comparing two different expander approaches in implant-based breast reconstruction: one stage versus two stages. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Aug;130(2):254e - 264e.
201. Winters ZE, Haviland J, Balta V, Benson J, Reece-Smith A, Betambeau N, et al. Integration of patient-reported outcome measures with key clinical outcomes after immediate latissimus dorsi breast reconstruction and adjuvant treatment. *Br J Surg.* 2013 Jan;100(2):240-51.
202. Metcalfe KA, Semple J, Quan M-L, Vadaparampil ST, Holloway C, Brown M, et al. Changes in psychosocial functioning 1 year after mastectomy alone, delayed breast reconstruction, or immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jan;19(1):233-41.
203. Schain WS, Wellisch DK, Pasnau RO, Landsverk J. The sooner the better: a study of psychological factors in women undergoing immediate versus delayed breast reconstruction. *Am J Psychiatry.* 1985 Jan;142(1):40-6.
204. Wellisch DK, Schain WS, Noone RB, Little JW. Psychosocial correlates of immediate versus delayed reconstruction of the breast. *Plast Reconstr Surg.* 1985 Nov;76(5):713-8.
205. Petit JY, Gentilini O, Rotmensch N, Rey P, Rietjens M, Garusi C, et al. Oncological results of immediate breast reconstruction: long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Dec;112(3):545-9.
206. Gieni M, Avram R, Dickson L, Farrokhyar F, Lovrics P, Faidi S, et al. Local breast cancer recurrence after mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive cancer: a meta-analysis. *Breast Edinb Scotl.* 2012 Jun;21(3):230-6.
207. New Zealand Guidelines Group. Surgery for early invasive breast cancer. 2009.
208. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris JR, Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer.* 2010 Mar 1;116(5):1184-91.
209. Lee BT, Duggan MM, Keenan MT, Kamatkar S, Quinlan RM, Hergrueter CA, et al. Commonwealth of Massachusetts Board of Registration in Medicine Expert Panel on

- immediate implant-based breast reconstruction following mastectomy for cancer: executive summary, June 2011. *J Am Coll Surg.* 2011 Dec;213(6):800-5.
210. Alberta Health Services. ADJUVANT RADIATION THERAPY FOR INVASIVE BREAST CANCER [Internet]. Alberta, Canadá: Alberta Health Services; 2014 Jun. Available from: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-br005-adjuvant-rt-invasive-breast.pdf>
 211. Shah C, Kundu N, Arthur D, Vicini F. Radiation therapy following postmastectomy reconstruction: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2013 Apr;20(4):1313-22.
 212. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2010 May;21 Suppl 5:v9-14.
 213. Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Jul;108(1):78-82.
 214. Chenoweth AI. Early results following therapeutic ligation of the hepatic artery; preliminary report of cases. *Ann Surg.* 1952 Jun;135(6):756-64.
 215. Javaid M, Song F, Leinster S, Dickson MG, James NK. Radiation effects on the cosmetic outcomes of immediate and delayed autologous breast reconstruction: an argument about timing. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* 2006;59(1):16-26.
 216. Kelley BP, Ahmed R, Kidwell KM, Kozlow JH, Chung KC, Momoh AO. A systematic review of morbidity associated with autologous breast reconstruction before and after exposure to radiotherapy: are current practices ideal? *Ann Surg Oncol.* 2014 May;21(5):1732-8.
 217. Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 May;127(1):15-22.
 218. Evans GR, Schusterman MA, Kroll SS, Miller MJ, Reece GP, Robb GL, et al. Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implants? *Plast Reconstr Surg.* 1995 Oct;96(5):1111-5; discussion, 1116-8.
 219. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Aug;124(2):395-408.
 220. Forouhi P, Dixon JM, Leonard RC, Chetty U. Prospective randomized study of surgical morbidity following primary systemic therapy for breast cancer. *Br J Surg.* 1995 Jan;82(1):79-82.

221. Momoh AO, Ahmed R, Kelley BP, Aliu O, Kidwell KM, Kozlow JH, et al. A systematic review of complications of implant-based breast reconstruction with prereconstruction and postreconstruction radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014 Jan;21(1):118-24.
222. Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 May;127(1):15-22.
223. Decker MR, Greenblatt DY, Havlena J, Wilke LG, Greenberg CC, Neuman HB. Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery. *Surgery.* 2012 Sep;152(3):382-8.
224. Kontos M, Lewis RS, Lüchtenborg M, Holmberg L, Hamed H. Does immediate breast reconstruction using free flaps lead to delay in the administration of adjuvant chemotherapy for breast cancer? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2010 Aug;36(8):745-9.
225. Zhong T, Hofer SOP, McCready DR, Jacks LM, Cook FE, Baxter N. A comparison of surgical complications between immediate breast reconstruction and mastectomy: the impact on delivery of chemotherapy--an analysis of 391 procedures. *Ann Surg Oncol.* 2012 Feb;19(2):560-6.
226. Diaz Sandra, Sánchez Ricardo, Lehman Carlos. Impacto de las complicaciones post-reconstrucción mamaria en el tratamiento sistémico del cáncer de mama. *Rev Colomb Cancerol.* 2014;18(3):120-7.
227. Spear SL, Pelletiere CV. Immediate breast reconstruction in two stages using textured, integrated-valve tissue expanders and breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Jun;113(7):2098-103.
228. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Aug;124(2):395-408.
229. Iglesis Rodrigo, Cabello Rodrigo, Fontbona Monserrat. Cirugía oncoplástica de la mama: Cómo mejorar la resecabilidad en cirugía conservadora asegurando la estética. *Rev Chil Cir.* 2009;61(5):433-7.