Guies de Pràctica Clínica en Càncer a Catalunya

OncoGuia de mama

OG04/2003 Novembre 2003

Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Pla Director
d'Oncologia
A CATALUNYA 2001-2004

Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent:
OncoGuia de mama.
Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Novembre 2003 (OG04/2003)

ÍNDEX

PART I. PROCÉS I METODOLOGIA DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA EN CÀNCER-ONCOGUIES 5
. Procés 5
. Metodologia 6
. Fonts d'informació consultades 8

PART II. ONCOGUIA DE MAMA 9
. Algorismes 9
. Introducció i epidemiologia 16
. Conducta davant de la sospita de càncer 16
. Valoració preterapèutica 18
. Tractament del càncer de mama: estadis I - III 19
. Tractament de la malaltia metastàtica: estadi IV 25
. Recidiva local 27
. Recidiva regional 27
. Recidiva sistèmica 27
. Seguiment de la pacient 28
. Bibliografia 28
. Annex. Recomanacions generals per a la redacció d'un informe d'anatomia patològica de càncer de mama 31

EDICIÓ I DISTRIBUCIÓ
AATRM

CORRECCIÓ
AATRM

DISSENY
J. López Corduente

IMPRESSIÓ
Gràfiques Cuscó

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Dipòsit legal: B-45.075-2003

L'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques és una empresa pública, sense ànim de lucre, creada el maig de 1994. Té com a objectius promoure que la introducció, l'adopció, la difusió i la utilització de tecnologies mèdiques es faci d'acord amb criteris d'eficàcia, seguretat, efectivitat i eficiència demostrades, i també promoure la investigació orientada a les necessitats de salut de la població i a les de coneixement del sistema sanitari.

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

La Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document. Cap fragment d'aquesta edició no pot ser reproduït, emmagatzemat o transmès de cap forma ni per cap procediment, sense el permís previ exprés del titular del *copyright*.

Les persones interessades a rebre exemplars d'aquest document poden adreçar-se a:

Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
Esteve Terradas, 30
Recinte Parc Sanitari Pere Virgili
Edifici Mestral, 1a planta
08023 Barcelona
T. 93 259 42 00
F. 93 259 42 01
e-mail: direccio@aatrm.catsalut.net
http://www.aatrm.net

Comitè organitzador i de metodologia de les OncoGuies

- **Dr. Joan Vidal-Jové**
  Coordinador del Programa, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques - Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Josep M. Arnau de Bolós**
  Cap de secció de farmacologia clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia
- **Dra. Marta Aymerich Martínez**
  Sotsdirectora de l'Àrea de Recerca i Relacions Externes, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Dr. Josep M. Borràs Andrés**
  Director, Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Josep R. Germà Lluch**
  Director de Desenvolupament Oncològic, Institut Català d'Oncologia
- **Dr. Roger Pla Farnos**
  Director del Pla Director d'Oncologia a Catalunya
- **Sr. Antoni Parada Martínez**
  Documentalista, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Sra. Isabel Parada Martínez**
  Edició, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Sra. Elisa Rius Umpiérrez**
  Edició, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques
- **Dr. Joan MV Pons i Rafols**
  Director, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

Experts en mama

- **Dr. Joan Albanell Mestres**
  ICMHO, servei d'oncologia mèdica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dr. Manuel Algara López**
  Servei de radioteràpia, Hospital de l'Esperança
- **Dra. M. del Carmen Alonso Muñoz**
  Cap de secció del servei d'oncologia mèdica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Francesc Xavier Andreu Navarro**
  Servei de patologia, Corporació Sanitària Parc Taulí
- **Dra. Àngels Arcusa Lanza**
  Cap del servei d'oncologia, Consorci Sanitari de Terrassa
- **Dr. Antoni Arellano Tolivar**
  Cap del servei d'oncologia radioteràpica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dra. Anna Balil Giralt**
  Servei d'oncologia mèdica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
- **Dr. Agustí Barnadas Molins**
  Coordinador assistencial del servei d'oncologia mèdica, ICO, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dr. Josep Baselga Torres**
  Cap del servei d'oncologia mèdica, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dra. Meritxell Bellet Ezquerra**
  Servei d'oncologia mèdica, Hospital del Mar
- **Dra. M. José Cambra Serés**
  Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital General de Catalunya
- **Dr. José A. Carceller Vidal**
  Cap del servei d'oncologia radioteràpica, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
- **Sra. M. José Carvajal Salguero**
  Servei de cirurgia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dra. Eva Castellà Fernández**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dra. Montserrat Castro Forns**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital Residència Sant Camil de Sant Pere de Ribes
- **Dr. Ramon Colomer Bosch**
  Servei d'oncologia, ICO, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
- **Dr. Josep M. Corominas Torres**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital del Mar
- **Dra. Maria Dalila Duarte Pires**
  Servei de cirurgia plàstica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Enric Delgado Latre**
  Cap de secció del servei de ginecologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Joan Dorca Rubugent**
  Cap clínic del servei d'oncologia mèdica, ICO, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
- **Dr. Agustín Escobedo Sánchez**
  Servei d'oncologia, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Dr. Jordi Esquius Soriguera**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital General de Granollers
- **Dra. Montserrat Estorch Cabrera**
  Servei de medicina nuclear, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dra. Blanca Farrús Lucaya**
  Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dr. Pedro Luís Fernández Ruíz**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dr. Manuel Fraile López-Amor**
  Cap d'unitat del servei de medicina nuclear, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dra. M. José Fuentes Raspall**
  Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Juan Miguel Gil Gil**
  Servei d'oncologia, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Sra. Isabel Ginesta Sagrera**
  Supervisora d'epidemiologia clínica i salut pública, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Antonio Gómez Gómez**
  Cap d'unitat del servei de radiodiagnòstic, oncologia i patologia mamària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dra. Sònia González Jiménez**
  Servei d'oncologia mèdica, Hospital Mútua de Terrassa
- **Dr. Josep M. Gubern Nogués**
  Servei de cirurgia general - unitat de patologia mamària, Hospital de Mataró
- **Dra. Anna Gumà Martínez**
  Servei de radiodiagnòstic, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dra. Cristina Gutiérrez Minguélez**
  Servei d'oncologia radioteràpica, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Dr. Òscar Huc Grasa**
  Cap de la unitat del servei de cirurgia plàstica, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

- **Dr. Edelmiro Iglesias Martínez**
  Coordinador de la unitat de mama, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
- **Dr. Josep Isern Verdum**
  Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Joan Francesc Julián Ibáñez**
  Servei de cirurgia general, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dr. Enrique Lerma Puertas**
  Secció d'anatomia patològica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. José Luís Lirola Marín**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dra. Mariona Llatjos Sanuy**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dr. Antoni Llauradó Oller**
  Servei d'obstetrícia i ginecologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dra. Montserrat Llobera Sernetill**
  Servei d'oncologia, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta
- **Dr. Eugeni López Bonet**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
- **Dr. Juan José López López**
  Servei d'oncologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Vicente Marco Molina**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital General de Catalunya
- **Dr. Antonio Mariscal Martínez**
  Coordinador de la unitat de patologia mamària, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- **Dra. M. José Martínez Araque**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital General de Vic
- **Dra. Josefina Mora Brugués**
  Servei de bioquímica clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Antonio Moral Duarte**
  Servei de cirurgia general, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Abelardo Moreno Carazo**
  Servei d'anatomia patològica, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dr. Ferran Moreno Sala**
  Servei de radioteràpia, ICO Hospital Duran i Reynals
- **Dra. Montserrat Muñoz Mateu**
  Servei d'oncologia mèdica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dra. Belén Ojeda González**
  Cap de secció del servei d'oncologia mèdica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dr. Raúl Ortega Martínez**
  Servei de radiodiagnòstic, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dr. Amadeu Pelegrí Sarle**
  Servei d'oncologia, Hospital Universitari Sant Joan de Reus
- **Dr. Luís Prieto Álvarez**
  Servei de radiodiagnòstic, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dra. Teresa Puig Reixach**
  Servei d'epidemiologia clínica i salut pública, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- **Dra. Núria Rodríguez de Dios**
  Servei de radioteràpia, Hospital de l'Esperança
- **Dr. Francesc Riu Ferrando**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital Universitari de Sant Joan de Reus
- **Dra. Empar Sáez Artacho**
  Servei d'anatomia patològica, UDIAT-Centre Diagnòstic, SA, Corporació Sanitària Parc Taulí
- **Dr. Antoni Salas Caudevilla**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital Mútua de Terrassa
- **Dr. Xavier Sanz Latiesas**
  Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital de l'Esperança
- **Dr. Melcior Sentís Crivellé**
  Servei de diagnòstic per imatge UDIAT-CD, Corporació Sanitària Parc Taulí
- **Dr. Josep M. Serra Payró**
  Unitat funcional de mama, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- **Dr. Joan Josep Sirvent Calvera**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII
- **Dr. Jordi Solsona Martínez**
  Cap de secció del servei de cirurgia general, Hospital del Mar
- **Dr. Ignasi Tusquest Trias de Bes**
  Cap de secció del servei d'oncologia mèdica, Hospital del Mar
- **Dr. Antoni Urban Ramon**
  Servei d'anatomia patològica, Hospital de Sant Jaume de Calella
- **Dr. Joaquim Velasco Jiménez**
  Servei d'oncologia radioteràpica, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. Martín Velasco Romero**
  Servei de radiodiagnòstic, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dr. Enrique Veloso Veloso**
  Cap clínic del servei de cirurgia, Hospital Mútua de Terrassa
- **Dr. Sergi Vidal Sicart**
  Servei de medicina nuclear, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- **Dr. Jordi Xercavins Montosa**
  Servei de ginecologia, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron
- **Dr. Gabriel Zanón Navarro**
  Unitat de patologia de la mama, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Grup d'assessors externs de l'OncoGuia de mama

- **Dr. Stefano Ciatto**
  Institut Scientifico della Regione Toscana, Florència, Itàlia
- **Dr. Hiram S. Cody**
  Department of surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nova York, EUA

PART I. PROCÉS I METODOLOGIA DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA EN CÀNCER-ONCOGUIES

PROCÉS

Introducció

Les OncoGuies són l'eina que utilitza el Pla Director d'Oncologia per aconseguir l'equitat terapèutica. El Departament de Sanitat i Seguretat Social ha instaurat el Pla Director d'Oncologia de Catalunya que, entre altres objectius, estableix que s'han de desenvolupar mesures de millora de l'atenció oncològica basades en la millor evidència científica possible. La gestió d'aquest Pla Director ha estat encomanada a l'Institut Català d'Oncologia (ICO), empresa pública que té entre les seves missions assessorar el CatSalut-Servei Català de la Salut en la prevenció i el control del càncer a Catalunya així com en la millora de l'atenció oncològica de la població.

D'altra banda, l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM), també empresa pública del CatSalut, té entre els seus objectius generar informació procedent de l'anàlisi rigorosa i sistemàtica de l'evidència científica a fi que aquells que han de prendre decisions dins del sistema sanitari ho facin fonamentant-se en la millor informació disponible. En aquest sentit, l'AATRM té àmplia experiència en la realització i l'avaluació de guies de pràctica clínica.

Aquests objectius i missions van cristal·litzar en la firma d'un acord ICO-AATRM per crear un programa conjunt denominat Programa de Guies de Pràctica Clínica en Càncer-OncoGuies, que presenta com a atributs fonamentals la qualitat, l'eficiència i la transparència.

Actors

L'ús d'una OncoGuia ha de garantir que es rebi el tractament recomanat pels estudis científics i els experts de tot el món involucrats en aquest tipus de malaltia. Per aconseguir aquesta fita, es va decidir que l'administració sanitària exerciria un paper dinamitzador, i que els actors fonamentals i responsables del desenvolupament de les esmentades OncoGuies serien els professionals de l'atenció sanitària, recolzats metodològicament per l'AATRM.

Les Comissions de Tumors i els departaments d'Oncologia Mèdica, Hematologia, Oncologia Radioteràpica, i Cirurgia; especialitats mèdiques i quirúrgiques com Digestiu, Endoscòpia, Pneumologia, Ginecologia, Cirurgia Plàstica, Cirurgia Toràcica; així com els especialistes en Serveis Centrals, Anatomia Patològica, Radiologia i Medicina Nuclear dels hospitals de la Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública (XHUP) en són els participants. Tots ells aporten l'experiència clínica plasmada en els protocols existents dels principals tipus de tumors i, en la fase corresponent del procés, revisen i discuteixen l'elaboració dels algorismes i el redactat del text de les OncoGuies fins a aconseguir el document definitiu, i es constitueixen en Comitè d'Experts que vetllarà per l'actualització continuada de les esmentades OncoGuies. Aquesta part del procés és fonamental per establir la dinàmica de participació i consens que fa que el document final sigui producte de tothom i propietat tant dels experts com de les agències encarregades de produir-ho.

L'AATRM compilà i revisà sistemàticament, avaluant la seva qualitat, les guies de pràctica clínica disponibles, nacionals i internacionals, sobre els tipus de càncer que ens ocupen. També avaluà la qualitat dels protocols assistencials vigents a Catalunya pel que fa al grau d'evidència que els sustenta i al grau d'acord amb l'experiència revisada. Posteriorment, redactà les corresponents guies, que van ser discutides en diferents jornades de treball organitzades amb aquesta finalitat tant amb professionals de les diferents institucions catalanes com amb experts de l'àmbit internacional. Les principals guies internacionals avaluades han estat les de la *National Comprehensive Cancer Network*, les de la *Fédération Française de Centres de Lutte Contre le Cancer,* les del *Cancer Care Ontario* i les del *National Institute for Clinical Excellence.*

Així, les OncoGuies estan basades en l'estat del coneixement científic, la revisió de l'experiència internacional i les aportacions d'experts del nostre context, perfilant i establint la seva aplicabilitat al nostre entorn sanitari. Per tant, permetran donar garantia de rebre el millor tractament demostrat, independentment del lloc de residència. S'ha de destacar que, en aquest cas, la innovació consisteix en l'estandardització d'aquests tractaments. Els atributs d'equitat, protecció i consens són els que reflecteixen més fidedignament la utilitat de les OncoGuies.

Contingut

La qualitat principal és el fet de ser bàsiques i clares. La guia tipus disposa de la composició següent:

- Comitè d'experts involucrats
- Procés i metodologia d'elaboració
- Algorismes de diagnòstic, tractament i seguiment
- Text explicatiu
- Bibliografia

Està previst incorporar una base de dades de resultats amb indicadors d'atenció oncològica (supervivència lliure de malaltia, supervivència global, nombre de ganglis analitzats, i d'altres específics del tipus de tumor). Aquesta base de dades serà una incorporació diferencial i innovadora respecte a la resta de guies de pràctica clínica internacionals vigents actualment. Actuarà tant de control de qualitat com de testimoni de la necessitat d'actualització de les OncoGuies.

L'objectiu qualitatiu és fer unes OncoGuies fiables i integradores, que puguin competir en qualitat i universalitat amb qualsevol de les considerades de referència als diferents entorns sociosanitaris.

METODOLOGIA

Vincle de les recomanacions amb l'evidència científica disponible

En els algorismes de les OncoGuies es proposen una sèrie d'intervencions diagnòstiques, preventives o terapèutiques per a diferents tipus de tumors. Per decidir les recomanacions per a cadascun dels casos s'han tingut en compte els protocols existents i la pràctica clínica actual en els diferents hospitals catalans, així com les opinions i arguments dels membres dels diferents grups de treball expressats en una sèrie de reunions obertes i programades dins d'un pla de treball estructurat. El mètode de treball bàsic ha estat l'elaboració d'uns esborranys que s'han anat debatent i no s'han donat per definitius fins arribar a un consens per part del grup d'experts. Els membres dels grups de treball han fet esmenes als diferents esborranys (per escrit o a les mateixes reunions) que s'han discutit en tots els casos a les reunions programades.

Per a una sèrie de recomanacions seleccionades per cada grup de treball, en funció de la seva rellevància, s'han afegit dues tasques addicionals. En primer lloc, s'ha comprovat el grau d'acord que sobre la recomanació ha existit dins del grup de treball i també se li ha assignat una categoria dins d'una classificació del grau de consens. En segon lloc, s'ha fet una breu síntesi de l'evidència científica disponible que dóna suport a la intervenció, amb l'assignació d'una categoria dins d'una classificació segons la seva qualitat.

Així, cada una d'aquestes recomanacions seleccionades s'esmenten en els algorismes amb dos valors: un referit al grau de consens dins del grup de treball i un altre referit a la qualitat de l'evidència científica que la recolza; habitualment, s'afegeix una crida a un text en què se sintetitza breument l'evidència. A continuació, es descriuen el procés i les categories d'ambdues classificacions. Les classificacions s'han elaborat tenint en compte les propostes actuals del *National Cancer Institute* (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/), la *National Comprehensive Cancer Network-NCCN* (www.nccn.org/), l'*NHS Scotland* (www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines), l'*Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI* (www.icsi.org), la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (www.fnclcc.fr/) i l'AATRM (www.aatrm.net).

Classificació de l'evidència científica disponible

Habitualment, la majoria de classificacions vigents avui dia utilitzen com a element bàsic la susceptibilitat al biaix del disseny dels estudis que donen suport a l'eficàcia de la intervenció que es planteja. En general, concedeixen el nivell més alt de la classificació als estudis en els quals l'assignació dels pacients als diferents grups ha estat aleatòria (habitualment assaigs clínics controlats aleatoritzats o metaanàlisis d'assaigs clínics d'aquestes característiques) i el nivell mínim a l'opinió d'experts en absència d'evidència de nivell superior. En categories intermèdies se situen els estudis epidemiològics observacionals analítics amb un grup control (per exemple, estudis de cohorts o de casos i controls) i els estudis observacionals sense un grup control (per exemple, sèries de casos).

Com s'acaba de comentar, la majoria de classificacions valoren fonamentalment l'evidència sobre l'eficàcia de la intervenció que es planteja i no valoren formalment qüestions relacionades amb risc de iatrogènia, ni la conveniència de la intervenció ni els seus costos. Acceptant com a plantejament inicial que l'eficàcia és el primer que s'ha de tenir en compte, en el cas concret de l'oncologia s'ha valorat que era fonamental reflectir a la classificació quina era la variable de mesura d'eficàcia emprada als estudis que donen suport a la intervenció plantejada, ja que es considera superior una mesura que ha demostrat millorar la supervivència que una altra que només ha demostrat millorar la taxa de respostes tumorals.

Classificació del grau de consens

Categoria E	**Estàndard.** Quan **tot** el grup de treball està d'acord en considerar recomanable la intervenció que es planteja en el context concret de l'algorisme.
Categoria OC	**Opció de consens.** Quan la **majoria** (90%) del grup de treball considera recomanable la intervenció que es planteja en el context concret de l'algorisme.
Categoria O	**Opció.** Quan hi ha discrepàncies majors sobre si la intervenció és recomanable i no s'ha arribat a un consens per part de la majoria del grup de treball.

S'ha de tenir en compte que, amb certa freqüència, per a una mateixa població poden estar disponibles diferents intervencions sobre les quals hi hagi hagut, al si del grup de treball, graus de consens que poden haver estat diferents.

Classificació de l'evidència disponible

Categoria 1	Estudis experimentals amb assignació aleatòria (assaigs clínics aleatoritzats o metaanàlisis d'aquests assaigs clínics)
Categoria 2	Estudis observacionals amb grup control (estudis de cohorts, estudis de casos i controls)
Categoria 3	Estudis observacionals sense grup control (sèries de casos)
Categoria 4	Opinió d'experts

A aquestes categories s'afegeix una lletra en funció de la variable principal de mesura emprada als estudis que donen suport a l'eficàcia de la intervenció:

A	Mortalitat total
B	Mortalitat per càncer
C	Qualitat de vida
D	Mesures indirectes (interval lliure de malaltia, interval lliure de progressió de la malaltia, taxa de resposta tumoral)

Així doncs, cada una de les recomanacions seleccionades s'ha classificat en una sèrie de nivells que van des d'un màxim d'**1A** fins a un mínim de **3D**; quan la recomanació es basava únicament en l'opinió d'experts no tenia sentit assignar la lletra corresponent a la variable principal de mesura.

S'ha de tenir en compte que, amb certa freqüència, per a una mateixa població poden estar disponibles diferents intervencions recolzades per una evidència científica que pot ser de qualitat diferent i ser classificada, per tant, en nivells diferents.

Limitacions del mètode utilitzat

Classificació del grau de consens

No s'han fet votacions formals al si dels grups de treball i el grau de consens ha estat estimat pel coordinador del grup, encarregat d'anar incorporant la classificació de l'evidència científica disponible i el grau de consens per a cada una de les intervencions seleccionades. Posteriorment, la classificació

provisional del grau de consens per a cada intervenció era confirmada, o modificada si es donava el cas, a les reunions del grup de treball.

No s'ha definit un mètode concret per passar de la classificació de l'evidència científica disponible a la recomanació per a cada intervenció seleccionada; no s'han definit criteris explícits per considerar els aspectes esmentats a l'apartat anterior (per exemple, magnitud dels beneficis, risc de iatrogènia, etc.) ni tampoc els costos ni aspectes relacionats amb la conveniència de les intervencions (per exemple, complexitat o necessitat d'un monitoratge especial). Sovint, alguns d'aquests aspectes s'han discutit al si dels grups de treball tot basant-se en l'evidència, en ocasions contradictòria, fet que ha influït en el grau de consens al qual s'ha arribat. En el futur es valorarà si fa falta modificar el mètode per passar de la classificació de l'evidència disponible a fer les recomanacions i establir el grau de consens.

Classificació de l'evidència disponible

La classificació ha utilitzat com a criteri bàsic la susceptibilitat al biaix del disseny dels estudis que donen suport a la intervenció, però no ha emprat cap escala concreta per mesurar amb més detall la qualitat específica de cada un dels diferents tipus d'estudi ni l'heterogeneïtat dels resultats entre diferents estudis. D'altra banda, s'ha centrat en l'eficàcia i en la variable principal de mesura, però no ha tingut en compte de manera formal ni la magnitud dels beneficis ni la incertesa sobre l'estimació de l'eficàcia (precisió de la mesura). Tampoc no s'ha incorporat a la valoració formal el risc de iatrogènia o toxicitat de la intervenció. Moltes d'aquestes qüestions addicionals s'han plantejat en algunes de les discussions al si dels grups de treball i han tingut el seu pes en el moment d'arribar a un major o menor grau de consens sobre la recomanació de cada una de les intervencions. En el futur, es valorarà si val la pena incorporar formalment alguna o totes aquestes qüestions per classificar l'evidència o graduar la força de les recomanacions.

Una altra limitació ha estat que no s'han definit uns criteris explícits per a la identificació i selecció de l'evidència científica disponible per a cada intervenció seleccionada. Per a cada una d'elles, membres concrets dels grups d'experts han fet una proposta de síntesi de l'evidència científica, amb les referències bibliogràfiques corresponents, i una proposta de classificació inicial; ambdues propostes eren sotmeses a discussió, i modificació si es donava el cas, al si del grup. En alguns casos s'ha tingut en compte l'evidència científica recollida en altres recomanacions o guies de pràctica clínica ja publicades. En el futur, es pensa mantenir un grup reduït d'experts per a cada guia que, entre altres tasques, faci una identificació i selecció de nova evidència científica en funció de la seva rellevància per confirmar o canviar les recomanacions fetes en aquesta primera edició. Es valorarà si val la pena incorporar formalment uns criteris explícits per a la identificació i selecció de l'evidència científica.

Finalment, cal esmentar que la classificació emprada és especialment adequada per a les intervencions preventives i terapèutiques, però probablement faria falta ajustar-la per a les intervencions diagnòstiques o pronòstiques. Malgrat aquesta limitació, tenint en compte que es començava un projecte de notable complexitat i que la majoria d'intervencions seleccionades per vincular amb l'evidència científica disponible són terapèutiques, es va decidir utilitzar una sola classificació per a totes les intervencions seleccionades. En el futur, es valorarà si fa falta ajustar aquesta classificació per a algun tipus concret d'intervenció i com fer-ho.

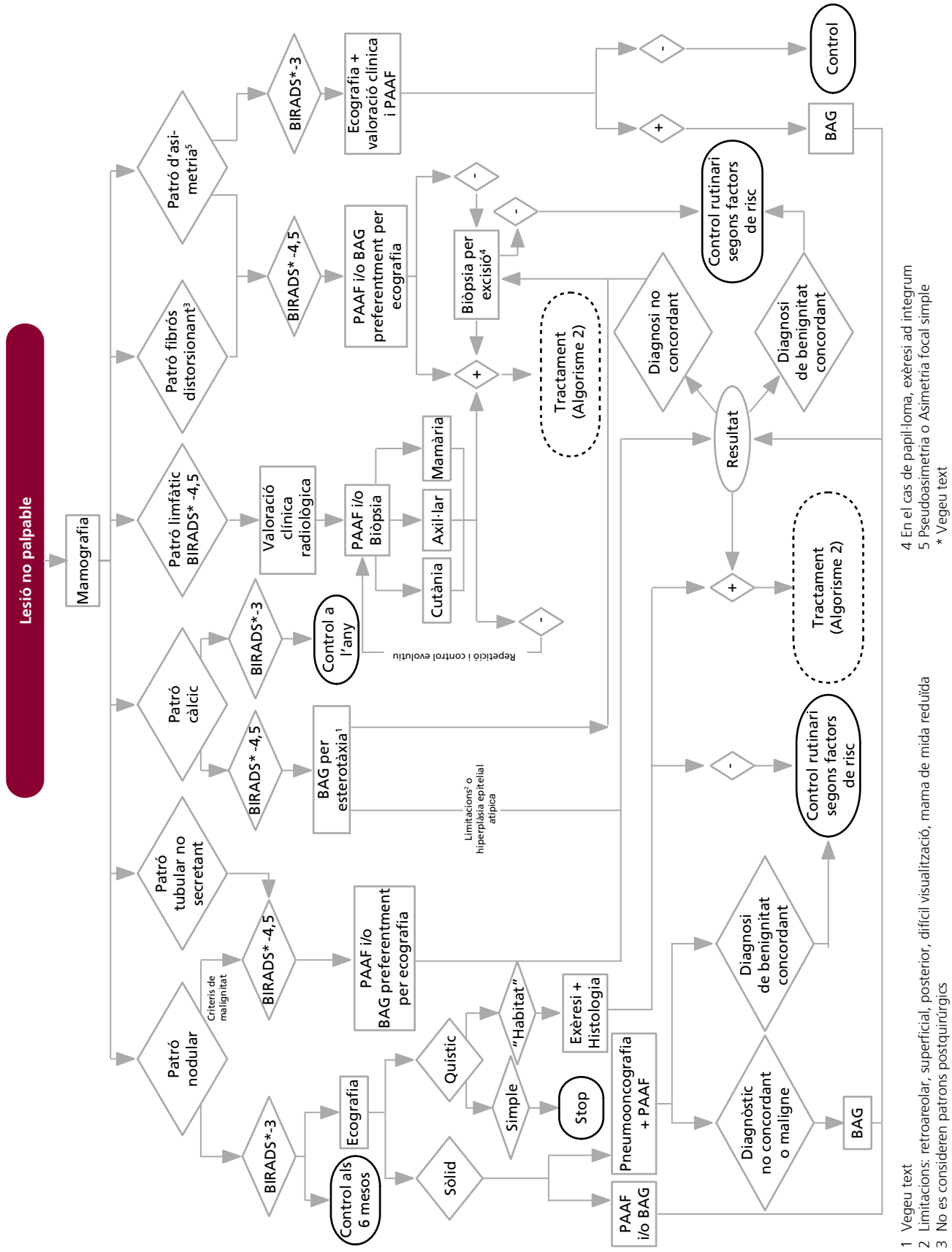
FONTS D'INFORMACIÓ CONSULTADES

- Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (www.fnclcc.fr/)
- Institute for Clinical Systems Improvement ICSI (www.icsi.org)
- National Cancer Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)
- National Comprehensive Cancer Network NCCN (www.nccn.org/)
- National Health Service NHS Scotland (www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines)
- National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/)

PART II. ONCOGUIA DE MAMA

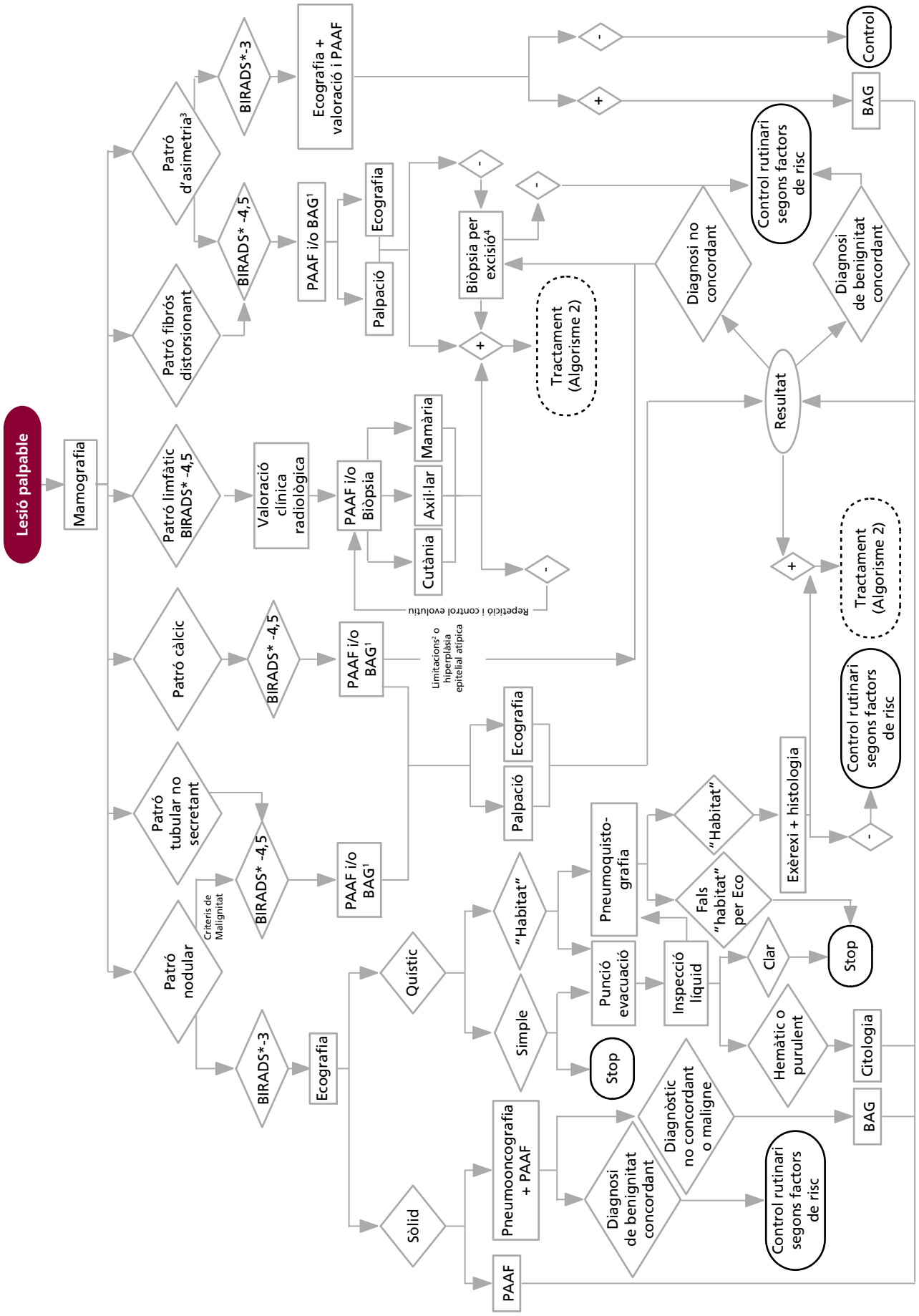
ALGORISMES

ALGORISME 1A. Valoració inicial del càncer de mama



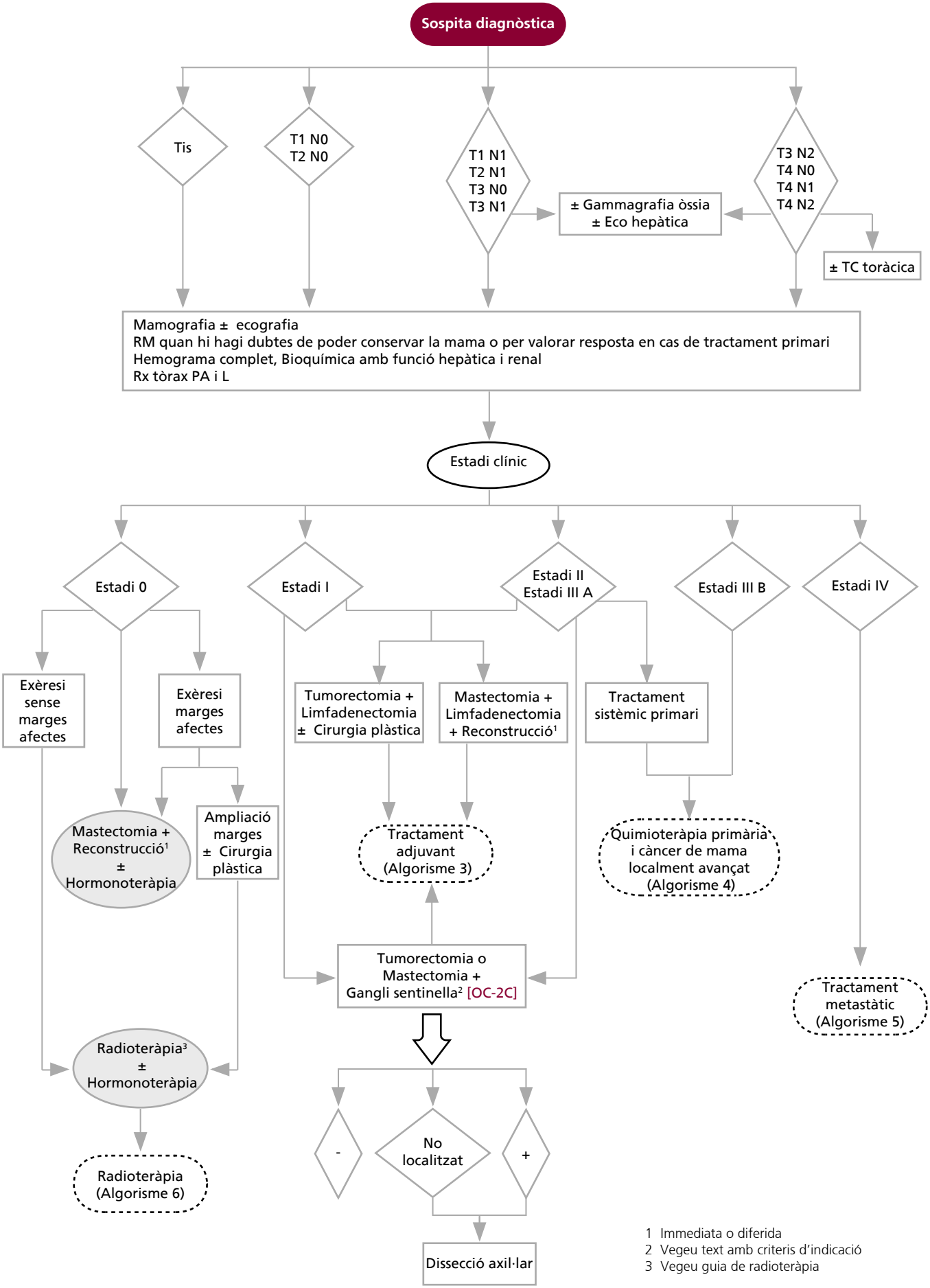
1 Vegeu text
2 Limitacions: retroareolar, superficial, posterior, difícil visualització, mama de mida reduïda
3 No es consideren patrons postquirúrgics
4 En el cas de papil·loma, exèresi ad integrum
5 Pseudoasimetria o Asimetria focal simple
* Vegeu text

ALGORISME 1B. Valoració inicial del càncer de mama



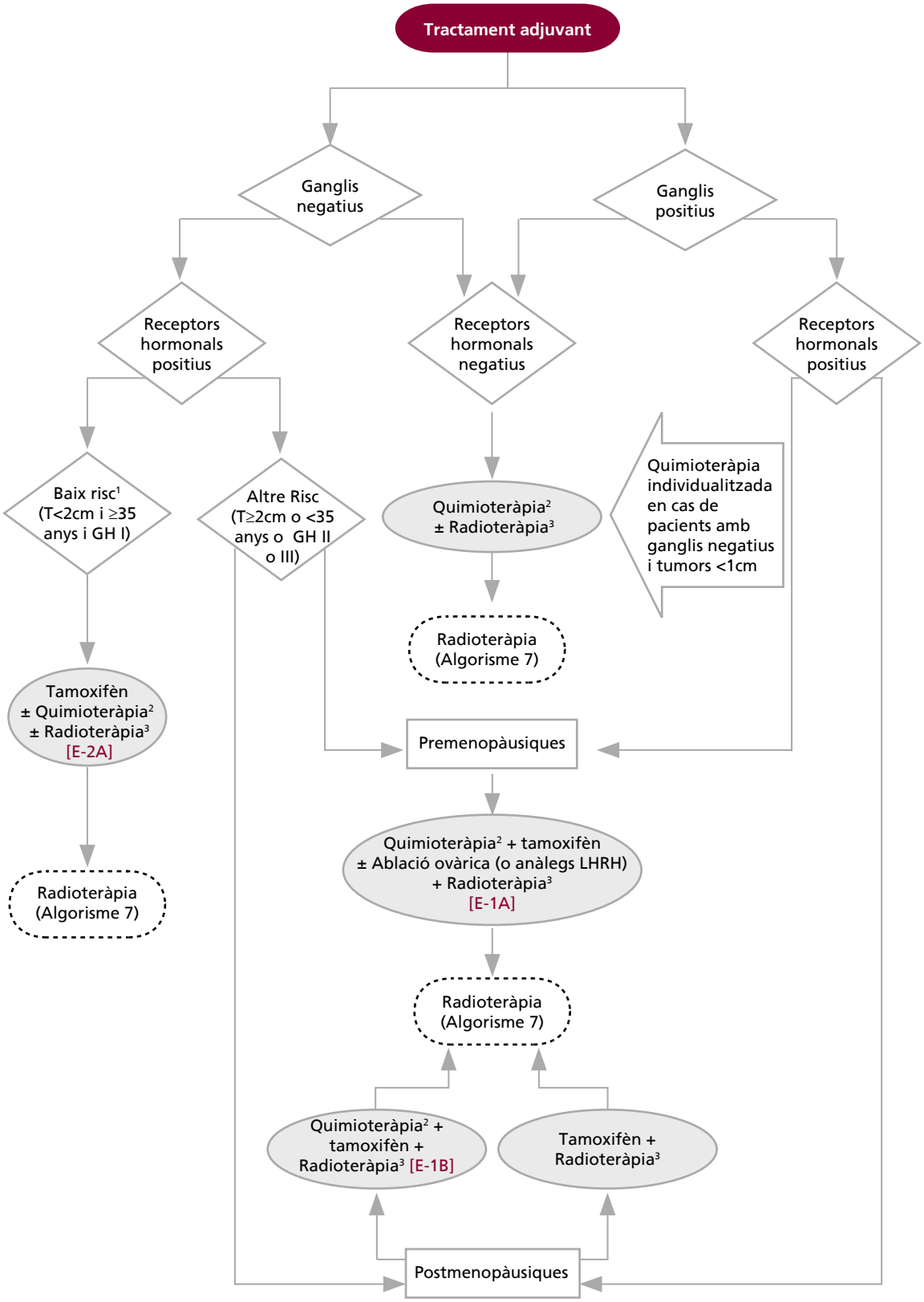
1 Vegeu text
2 Limitacions: retroareolar, superficial, posterior, difícil visualització, mama de mida reduïda
3 Pseudoasimetria o Asimetria focal simple
* Vegeu text

ALGORISME 2. Estadificació i tractament del càncer de mama



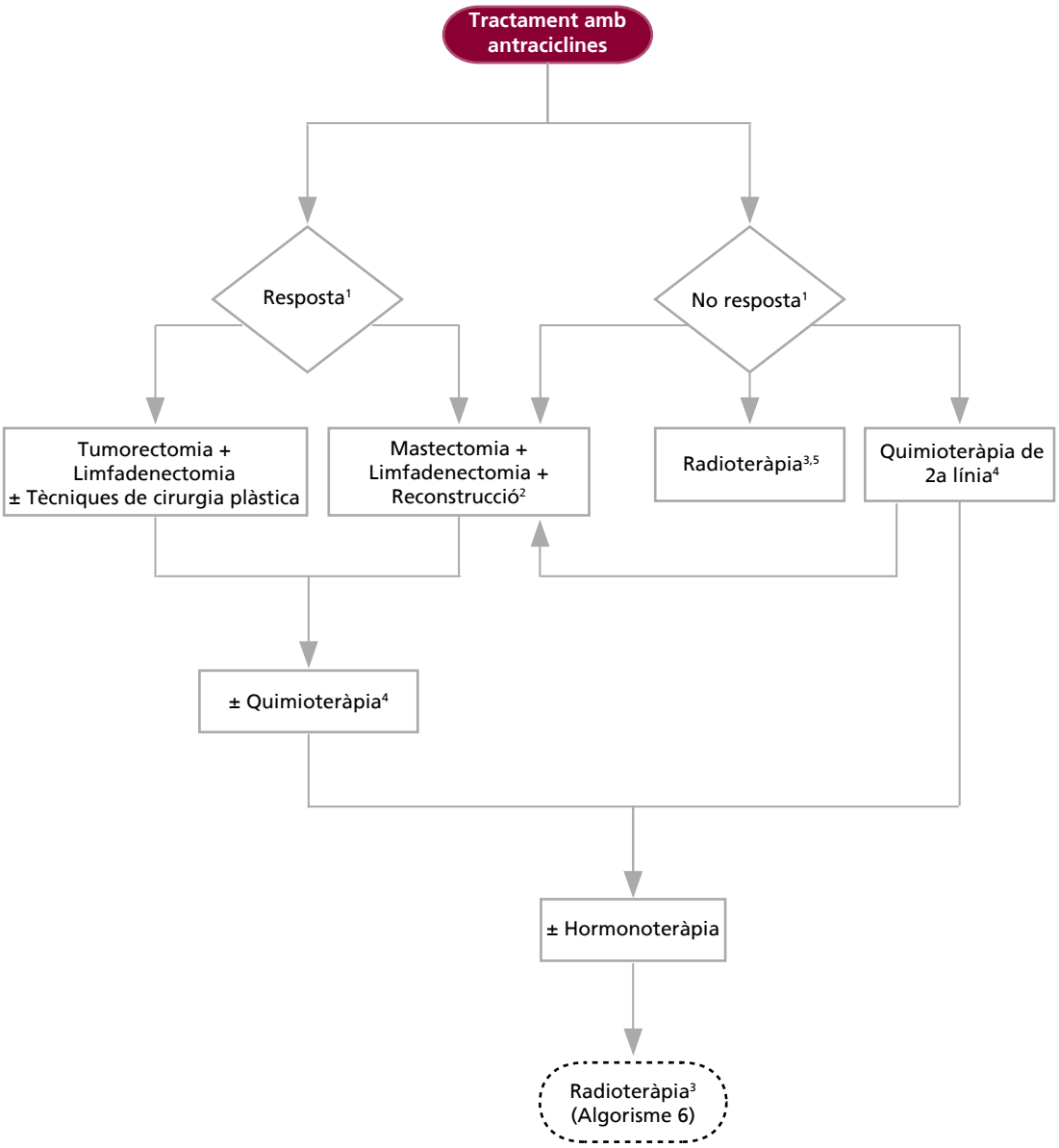
1 Immediata o diferida
2 Vegeu text amb criteris d'indicació
3 Vegeu guia de radioteràpia

ALGORISME 3. Tractament adjuvant



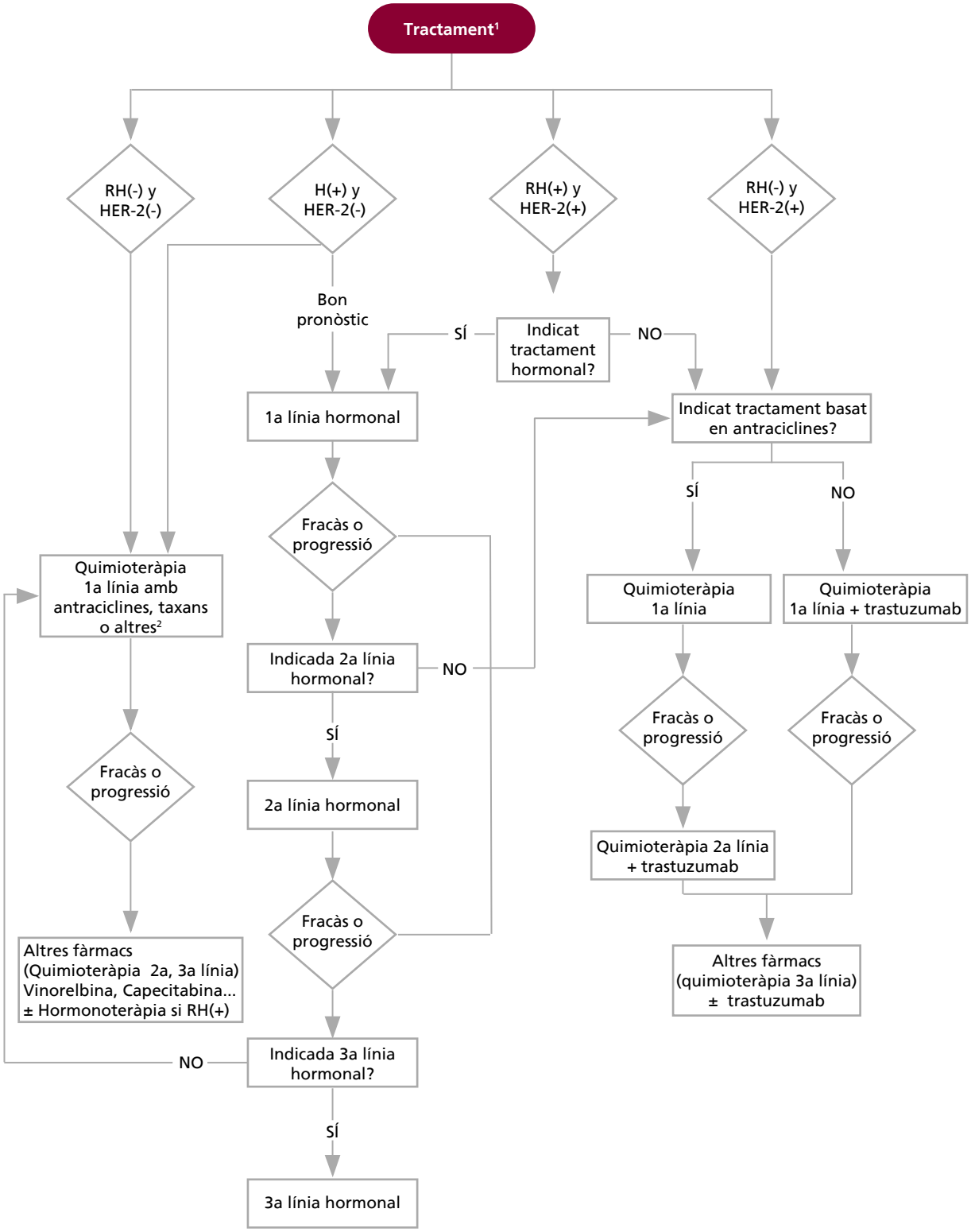
1 Els tumors papil·lar, coloide i tubular de tipus pur seran considerats de risc baix
2 Vegeu text quimioteràpia
3 Vegeu text radioteràpia

ALGORISME 4. Quimioteràpia primària i càncer de mama localment avançat



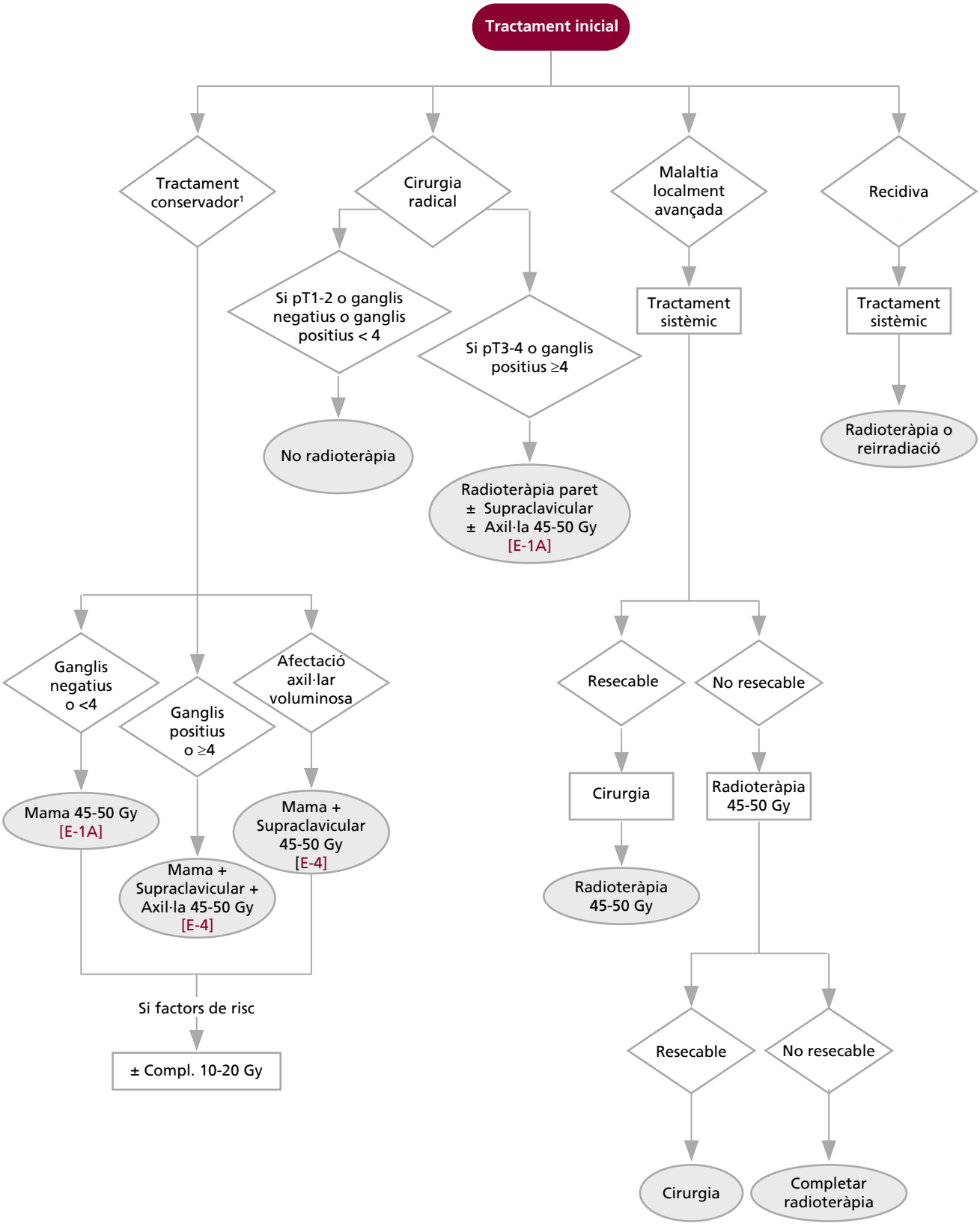
1 Vegeu criteris de valoració de la resposta
2 Immediata o diferida
3 Vegeu text de radioteràpia
4 Vegeu text de quimioteràpia
5 Només en el localment avançat

ALGORISME 5. Càncer de mama estadi metastàtic



1 En el cas de metàstasis òssies simptomàtiques, cal associar bifosfonats
2 En el cas d'RH(+) i un cop finalitzada la quimioteràpia, es pot contemplar l'administració d'hormonoteràpia per mantenir la resposta

ALGORISME 6. Radioteràpia de càncer de mama



1 En el cas de gangli sentinella (+) en mamària interna, s'ha de valorar irradiar aquesta cadena

INTRODUCCIÓ I EPIDEMIOLOGIA

El càncer de mama és la neoplàsia més freqüent entre les dones, representant el 28% de tots els càncers. És la principal causa de mort per càncer en les dones, havent experimentat un increment fins al període 1991-1992, seguit posteriorment d'una disminució fins a l'actualitat amb una reducció del 2% anual de la taxa de mortalitat. Són diverses les causes que han permès aquest canvi, entre les quals destaquen els avenços terapèutics i la implantació de mesures de diagnòstic precoç del càncer de mama[1,2]. La supervivència de càncer de mama als 5 anys ha experimentat un increment significatiu del 66,7%, en el període 1985-1989, al 75,9%, en el període 1990-1994. S'ha estimat que la prevalença del càncer de mama és especialment alta, amb uns 53.000 casos a Catalunya.[3,4]

Els principals factors de risc descrits en el càncer de mama estan relacionats amb factors hormonals i reproductius, a més dels factors lligats al sexe, l'edat i la història familiar. S'estima que entre un 15-20% dels nous casos de càncer de mama presentaran agregació familiar, i entre un 5-10% poden estar relacionats amb l'herència de predisposició genètica. El descobriment de gens relacionats amb el càncer ha permès identificar aquells individus portadors d'una predisposició hereditària al càncer, individualitzar el seu risc, promoure conductes de prevenció, i fer un cribratge individualitzat a fi d'aconseguir una detecció precoç.[5-7]

CONDUCTA DAVANT DE LA SOSPITA DE CÀNCER

L'objectiu fonamental és disposar del diagnòstic anatomopatològic de la lesió abans d'iniciar qualsevol opció quirúrgica. El diagnòstic de càncer de mama exigeix la integració dels següents estudis:

A. Valoració clínica
B. Estudi radiològic
C. Estudi anatomopatològic

A. Valoració clínica

La valoració clínica ha de tenir en compte els següents punts:[8]

- Factors de risc de càncer de mama (personals, hereditaris, familiars).
- Valoració dels antecedents patològics i malalties concomitants que poden influir en els tractaments a seguir. [9,10]
- Estudi de les característiques clíniques del tumor: grandària, temps d'evolució, localització, infiltració d'estructures veïnes, multicentricitat i presència d'adenopaties.
- Realització de la correcta estadificació de la malaltia.

B. Estudi radiològic

La valoració radiològica serà preceptiva en els casos de sospita de càncer de mama, incloent-hi els següents paràmetres:

- Descripció morfològica de la lesió
- Grandària tumoral i localització
- Multicentricitat/multifocalitat
- Grau de sospita de malignitat

S'utilitzarà el BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) amb l'objectiu d'estandarditzar la terminologia dels informes mamogràfics (Taula 1).[11-13]

Taula 1. Categories d'avaluació BIRADS™

Categoria 0	Necessita avaluació addicional per imatge
Categoria 1	Negatiu
Categoria 2	Troballa benigna
Categoria 3	Probablement troballa benigna - Se suggereix seguiment en interval curt
Categoria 4	Anormalitat sospitosa - Cal considerar biòpsia
Categoria 5	Altament suggestiu de malignitat - Emprendre accions apropiades

En els nòduls no palpables, probablement benignes (BIRADS 3), el control mamogràfic sol ser suficient. Tanmateix, els següents factors suggereixen realitzar una ecografia:

- Existència de factors de risc.
- Mala acceptació de la pacient dels controls o impossibilitat de realitzar-los.
- Grandària superior a 0,5–1cm, de raonable facilitat de detecció ecogràfica.

La pneumooncografia és una nova tècnica radiològica de gran utilitat en el diagnòstic diferencial de les lesions sòlides de la mama. Bàsicament, consisteix en la injecció percutània d'aire a l'interior d'una lesió sòlida mamària aportant una nova densitat a l'anàlisi radiològica de la lesió. L'aire, en distribuir-se a l'interior i exterior de la lesió, genera unes imatges radiològiques que, aïllades o combinades entre si, permeten amb una gran fiabilitat diferenciar les lesions sòlides malignes de les benignes. En aquestes, fins i tot la pneumooncografia aporta, en molts casos, signes característics de determinats tipus histològics de lesió. En el diagnòstic diferencial benignitat-malignitat de les lesions sòlides, la tècnica es comporta de manera extraordinària en diferenciar un fibroadenoma d'altres processos amb un valor predictiu positiu del 97,72% i un valor predictiu negatiu del 98,30%.[14-20]

C. Estudi anatomopatològic

L'estudi citològic del material obtingut per la via de la punció aspirativa amb agulla fina (PAAF) permet obtenir un diagnòstic de seguretat, i es reservarà la cirurgia per al tractament. La citologia facilita un diagnòstic ràpid de malignitat, encara que no permet discernir entre un carcinoma *in situ* i un carcinoma infiltrant. A més, si el material obtingut ho permet, es podrà realitzar un estudi de diferents paràmetres com per exemple: el grau nuclear, els receptors hormonals (estrògens, progesterona) i la proliferació (Ki 67), entre altres.[2]

L'informe citològic s'inclourà dins dels grups següents:

- No valorable/material insuficient per a diagnòstic
- Benigne
- Atípies
- Suggestiu de carcinoma
- Compatible amb carcinoma

La biòpsia per mitjà d'agulla gruixuda permet un diagnòstic histològic, així com la valoració de la infiltració tumoral de l'estroma; l'histotipus del tumor; el grau histològic; els receptors per a estrògens i progesterona; la proliferació nuclear; i factors moleculars com la sobreexpressió i amplificació de Her-2 (CB-11, Herceptest, FISH, CISH), l'amplificació i la delecció de topoisomerasa II, i la sobreexpressió de Bcl-2. [21-26]

L'informe histològic (vegeu Annex) s'inclourà dins dels següents grups (pendent d'estandardització de consens internacional):

- Material de dubtosa representativitat (indicació de nova biòpsia).
- Negatiu específic (diagnòstic definitiu: fibroadenoma, esteatonecrosi, adenoma, tumor cèl·lules granulars, etc.).
- Negatiu inespecífic (requeriment d'adequada correlació radiològica-patològica: fibrosi, canvis fibroquístics amb microcalcificacions, etc.).
- Diagnòstic de benignitat no concloent (requeriment de biòpsia quirúrgica posterior no consensuada: lesions papil·lars benignes, proliferacions fibroepitelials amb hipercel·lularitat estromal, cicatrius radials, alteracions columnars i lesions mucocele-like).
- Lesions proliferatives atípiques (necessitat de biòpsia quirúrgica posterior consensuada, llevat excepcions: hiperplàsia ductal atípica i carcinoma intraductal, neoplàsia lobel·lar, adenosi atípica).
- Diagnòstics de malignitat específics: carcinoma invasiu amb subclassificació histològica, sarcoma, limfoma, melanoma, metàstasi, etc.

Lesió palpable

Tot nòdul palpable haurà de ser estudiat per la via de citologia del material obtingut a través d'una PAAF, alternativament punció amb agulla gruixuda (BAG). La sospita clínica de malignitat vindrà determinada per l'edat de la pacient, les característiques clíniques i les característiques radiològiques (BIRADS).

En la mesura en què es pugui, s'evitarà l'exèresi del nòdul per tal de no impossibilitar la pràctica del gangli sentinella si el tumor és de baixa probabilitat d'afectació ganglionar, o per permetre valorar la resposta del tumor a un tractament sistèmic primari.

Lesió no palpable

El grau de sospita d'una lesió no palpable s'avaluarà seguint les directrius del BIRADS. En aquest supòsit, tant la PAAF com la BAG es practicaran sota control radiològic (ecografia o estereotàxia). En les lesions extenses, l'ecografia és útil si es veu la seva focalitat.

Valoració de l'axil·la

Ha de considerar-se de summa importància. Primer, es realitza una palpació sistemàtica i minuciosa. En el cas de palpar-se una adenopatia, s'aconsella de fer la punció. En els casos en els quals es plantegi la tècnica del gangli sentinella, es recomana l'estudi mitjançant ecografia axil·lar.

VALORACIÓ PRETERAPÈUTICA

L'exploració física és fonamental a l'hora de determinar l'estadi de la malaltia. En primer lloc, i pel que fa al tumor primari, s'haurà de procedir a la inspecció detallada de la pell de la mama per avaluar la presència d'afectació cutània. L'estudi radiològic de la mama mitjançant una mamografia, una ecografia i, en alguns casos, una ressonància magnètica ajudarà a valorar la localització, el volum i l'extensió del tumor. A més, permet d'estudiar la presència de lesions multicèntriques.

L'estudi d'extensió comprèn totes aquelles proves complementàries necessàries per descartar malaltia metastàtica. El risc de trobar malaltia metastàtica d'entrada està en funció de la grandària tumoral (T) i de l'afectació ganglionar (N). Així, tumors de grandària <20mm sense afectació ganglionar tenen baixa probabilitat de presentar malaltia metastàtica d'entrada i no està justificat sol·licitar un estudi d'extensió exhaustiu; d'altra banda, en el càncer de mama localment avançat, la probabilitat de malaltia metastàtica és molt alta i, en aquests casos, sí que és obligatori un estudi d'extensió complet (vegeu taules 2 i 3).[27]

Taula 2. Definicions del TNM en el càncer de mama

TUMOR PRIMARI (T)	
Tx	Tumor primari que no pot ser avaluat
T0	Sense evidència de tumor primari
Tis	Carcinoma *in situ,* carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobel·lar *in situ*, o malaltia de Paget del mugró sense tumor associat. [Nota: la malaltia de Paget associada a un tumor es classifica d'acord amb la mesura del tumor.]
T1	Tumor de 2,0cm o menys en la major dimensió
T1mic	Microinvasió 0,1cm o menys en la major dimensió
T1a	Tumor de més de 0,1cm però no més de 0,5cm en la major dimensió
T1b	Tumor de més de 0,5cm però no més d'1,0 cm en la major dimensió
T1c	Tumor de més d'1,0cm però no més de 2,0 cm en la major dimensió
T2	Tumor de més de 2,0cm però no més de 5,0 cm en la major dimensió
T3	Tumor de més de 5,0cm en la major dimensió
T4	Tumor de qualsevol mesura amb extensió directa a: a) paret toràcica o b) pell, només com es descriu més endavant
T4a	Extensió a paret toràcica, sense incloure-hi el múscul pectoral
T4b	Edema (inclou pell de taronja) o ulceració de la pell de la mama o nòduls cutanis satèl·lits confinats a la mateixa mama
T4c	Alhora T4a i T4b
T4d	Carcinoma inflamatori
GANGLIS LIMFÀTICS REGIONALS (N)	
Nx	Ganglis limfàtics regionals que no puguin ser avaluats (p. ex., prèviament resecats)
N0	Sense metàstasi en els ganglis limfàtics regionals
N1	Metàstasi en el/s gangli/s limfàtic/s axil·lar movible ipsilateral
N2	Metàstasi en els ganglis limfàtics axil·lars ipsilaterals fixos o agrupats, o en els ganglis de la mamària interna ipsilateral per imatge en absència de metàstasis clíniques en els ganglis limfàtics axil·lars
N2a	Metàstasi en els ganglis limfàtics axil·lars ipsilaterals agrupats o fixos a d'altres estructures
N2b	Metàstasi només en els ganglis de la mamària interna ipsilateral per imatge i en absència de metàstasis clíniques en els ganglis limfàtics axil·lars
N3	Metàstasi en els ganglis limfàtics infraclaviculars ipsilaterals amb o sense afectació dels ganglis limfàtics axil·lars, o en els ganglis de la mamària interna ipsilateral per imatge i en presència de metàstasis clíniques en els ganglis limfàtics axil·lars; o metàstasi en els ganglis limfàtics supraclaviculars ipsilaterals amb o sense afectació dels ganglis limfàtics axil·lars o de la mamària interna
N3a	Metàstasi en els ganglis limfàtics infraclaviculars ipsilaterals amb afectació dels ganglis limfàtics axil·lars
N3b	Metàstasi en els ganglis limfàtics de la mamària interna ipsilaterals amb afectació dels ganglis limfàtics axil·lars
N3c	Metàstasi en els ganglis limfàtics supraclaviculars ipsilaterals

Continua a la pàgina següent

CLASSIFICACIÓ ANATOMOPATOLÒGICA (pN)	
pNx	Ganglis limfàtics regionals que no puguin ser avaluats (p. ex., prèviament resecats, o no resecats per estudi patològic)
pN0	Sense metàstasi en els ganglis limfàtics regionals per la histologia, sense examen addicional per cèl·lules tumorals aïllades (CTA)
$pN0_{(y-)}$	Sense metàstasi en els ganglis limfàtics regionals per la histologia, immunohistoquímica negativa
$pN0_{(y+)}$	Sense metàstasi en els ganglis limfàtics regionals per la histologia, immunohistoquímica positiva, sense un clúster de CTA major de 0,2mm
$pN0_{(mol-)}$	Sense metàstasi en els ganglis limfàtics regionals per la histologia, troballes moleculars negatives (TI-PCR)
$pN0_{(mol+)}$	Sense metàstasi en els ganglis limfàtics regionals per la histologia, troballes moleculars positives (TI-PCR)
pN1	Metàstasi en 1 a 3 ganglis limfàtics axil·lars, i/o en els ganglis de la mamària interna amb malaltia microscòpica detectada per biòpsia del gangli sentinella, però no per imatge
pN1mi	Micrometàstasi (major de 0,2mm, però cap major de 2,0mm)
pN1a	Metàstasi en 1 a 3 ganglis limfàtics axil·lars
pN1b	Metàstasi en els ganglis de la mamària interna amb malaltia microscòpica detectada per biòpsia del gangli sentinella però no per imatge
pN1c	Metàstasi en 1 a 3 ganglis limfàtics axil·lars, i en els ganglis de la mamària interna amb malaltia microscòpica detectada per biòpsia del gangli sentinella però no per imatge
pN2	Metàstasi en 4 a 9 ganglis limfàtics axil·lars, o en els ganglis de la mamària interna per imatge en absència de metàstasi en els ganglis limfàtics axil·lars
pN2a	Metàstasi en 4 a 9 ganglis limfàtics axil·lars (com a mínim un dipòsit tumoral major de 2,0mm)
pN2b	Metàstasi en els ganglis de la mamària interna per imatge en absència de metàstasis en els ganglis limfàtics axil·lars
pN3	Metàstasi en 10 o més ganglis limfàtics axil·lars, o en els ganglis limfàtics infraclaviculars, o en els ganglis de la mamària interna ipsilateral per imatge i en presència d'una o més metàstasis en els ganglis limfàtics axil·lars; o en més de 3 ganglis limfàtics axil·lars amb metàstasis microscòpiques clínicament negatives en els ganglis de la mamària interna; o metàstasis en els ganglis limfàtics supraclaviculars ipsilaterals
pN3a	Metàstasi en 10 o més ganglis limfàtics axil·lars (com a mínim un dipòsit tumoral major de 2,0mm), o metàstasi en els ganglis limfàtics infraclaviculars
pN3b	Metàstasi en els ganglis de la mamària interna ipsilateral per imatge i en presència d'una o més metàstasis en els ganglis limfàtics axil·lars; o en més de 3 ganglis limfàtics axil·lars amb metàstasis microscòpiques detectades pel gangli sentinella, però clínicament negatives en els ganglis de la mamària interna
pN3c	Metàstasi en els ganglis limfàtics supraclaviculars ipsilaterals
Metàstasi a distància (M)	
Mx	Metàstasis a distància que no poden ser avaluades
M0	Sense metàstasi a distància
M1	Metàstasi a distància

Taula 3. Agrupacions per estadis

Estadificació	
Estadi 0	Tis N0 M0
Estadi I	T1 N0 M0
Estadi IIA	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Estadi IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadi IIIA	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Estadi IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Estadi IIIC	Qualsevol T N3 M0
Estadi IV	Qualsevol T Qualsevol N M1

TRACTAMENT DEL CÀNCER DE MAMA: ESTADIS I - III

El càncer de mama pot dividir-se en dos grups: el carcinoma intraductal, en el qual el creixement de les cèl·lules neoplàsiques està confinat al ductus i no es constata invasió de l'estroma; i el carcinoma infiltrant, en el qual ja hi ha la invasió de l'estroma i per això hi ha el risc de metàstasi a nivell dels ganglis axil·lars i a la resta d'òrgans.

Carcinoma *in situ*

Carcinoma lobel·lar

El carcinoma lobel·lar no és un carcinoma pròpiament dit sinó que ha de considerar-se com un factor de risc de desenvolupar un carcinoma de mama. Aquest risc és d'un 21% als 15 anys, però les histologies dels carcinomes infiltrants són de bon pronòstic i, per això, és excepcional que ocasionin la mort. Aquest risc afecta, de la mateixa manera, ambdues mames. La recomanació és l'exèresi de la lesió i el seguiment de la pacient [OC-3B]. La mastectomia bilateral profilàctica és actualment un tractament inadequat, però l'opció de mastectomia subcutània bilateral més reconstrucció immediata podria tenir indicacions en certs casos. Una opció que cal tenir en compte és l'administració de tamoxifèn durant un període de cinc anys, que ha demostrat poder reduir el risc en un 56% dels casos.[28]

Carcinoma ductal

El carcinoma ductal *in situ* es caracteritza per la proliferació de cèl·lules epitelials malignes dins del sistema ductolobel·lar, sense que s'observi invasió de l'estroma a l'estudi rutinari mitjançant microscopi òptic. El carcinoma ductal *in situ* pot presentar-se com un nòdul palpable o com una lesió no palpable detectada a través de mamografia, habitualment en forma de microcalcificacions. El palpable és una rara entitat que habitualment no es pot distingir del carcinoma infiltrant. Era la presentació clínica més freqüent abans de la generalització de l'ús de la mamografia com a mètode de diagnòstic precoç. En l'actualitat la presentació més freqüent és la no palpable, això és a causa de l'increment de la utilització de la mamografia i la posada en marxa de programes de cribratge.

Durant molts anys la mastectomia era el tractament d'elecció, ja que l'exèresi quirúrgica de la lesió tenia un alt percentatge de recidiva local. Tanmateix, diversos estudis aleatoritzats han demostrat que el percentatge de recidiva local disminueix de forma significativa quan la radioteràpia s'afegeix a la tumorectomia. El grup d'experts recomana exèresi de la lesió i radioteràpia [E-1A]. El factor de pronòstic més important de recidiva local és el marge lliure de resecció. Així, es considera que marges lliures de resecció inferiors a 10mm estan lligats a un alt percentatge de recidiva. La recidiva en el 50% de les ocasions és en forma de carcinoma intraductal, el qual no ha d'afectar al pronòstic de la pacient; però en l'altre 50%, la recidiva és en forma de carcinoma infiltrant. La dissecció axil·lar no està indicada en el tractament del carcinoma ductal *in situ*. En el cas de malaltia extensa, s'aconsella mastectomia més reconstrucció, o tumorectomia amb tècniques de cirurgia plàstica més radioteràpia. [29]

El tractament complementari amb tamoxifèn s'ha de considerar a l'hora d'evitar tant la recidiva local com l'aparició d'un càncer contralateral, ja que ha demostrat reduir el percentatge de recidiva local, però no millora la supervivència. Aquest benefici s'observa especialment en tumors d'alt grau. Aquesta decisió s'ha de prendre d'acord amb la pacient i valorant el risc/benefici, tenint en compte el bon pronòstic de la malaltia.

Carcinoma infiltrant

Tractament quirúrgic

1. Tractament conservador

Els diversos estudis aleatoritzats que comparaven la mastectomia radical modificada (extirpació de la glàndula mamària i buidatge axil·lar) amb el tractament conservador (exèresi de la lesió mamària amb marges no afectats, limfadenectomia axil·lar i radioteràpia) han demostrat que aquest últim és el tractament d'elecció en qualsevol estadi de la malaltia. Les indicacions depenen de la relació entre la grandària del tumor i el volum de la mama. La mama després d'una tumorectomia ha de quedar estèticament correcta. La tumorectomia s'obtindrà amb un marge de seguretat de, com a mínim, 10mm. El grup d'experts recomana el tractament conservador als tumors menors de 30mm [E-1A]. [30-33]

2. Tumorectomia amb tècniques de cirurgia plàstica

En els casos en què no es pugui realitzar un tractament conservador convencional, es valorarà l'oportunitat de conservar la mama amb

ajut de tècniques de cirurgia plàstica (oncoplàstia). En aquesta situació, és necessària l'estreta col·laboració del radiòleg, l'oncòleg, l'anatomopatòleg, l'oncòleg radioteràpic i el cirurgià plàstic. La finalitat de la cirurgia plàstica és facilitar la conservació de la mama en els casos en què s'hagi de practicar una tumorectomia molt àmplia o una hemimastectomia. Aquestes tècniques obtenen resultats estètics superiors a la mastectomia amb reconstrucció immediata amb una menor morbiditat. El criteri oncològic és el que preval, buscant l'exèresi del tumor amb amplis marges de seguretat. La pèrdua de volum generada es corregeix amb tècniques de cirurgia plàstica. Aquestes tècniques comprenen patrons de reducció mamària, remodelació de la mama, penjalls del múscul dorsal o del recte abdominal. [34,35] Posteriorment, s'haurà d'administrar radioteràpia a la mama restant seguint les mateixes indicacions del tractament conservador.

3. Mastectomia

La indicació de la mastectomia ha quedat limitada, amb el pas dels anys, a un nombre cada vegada menor de situacions. Amb el coneixement del fet que la mastectomia no significa un avantatge respecte a supervivència o control local de la malaltia, la seva indicació està limitada als casos en els quals els tractaments no han permès controlar la malaltia o als casos en què la reconstrucció mamària significaria un risc per a la vida de la pacient.

3.1. Mastectomia amb reconstrucció immediata

Quan s'opti per la mastectomia, s'haurà de plantejar, sempre que sigui possible, la reconstrucció immediata, ja que sense perdre la seva radicalitat perd la característica més mutilant. Aquestes situacions estan representades per tumors que comprometen un volum molt important de la glàndula mamària, bé sigui per la seva relació grandària del tumor/volum de la mama o bé siguin multicèntrics, i altres indicacions com la possibilitat d'evitar en principi la radioteràpia, el difícil control radiològic, o el desig de la dona; en altres ocasions, per afectació de pell o per compromís del complex arèola-mugró.

Els mètodes de reconstrucció més utilitzats són el penjall del múscul recte abdominal (TRAM), els expansors mamaris i el penjall del múscul dorsal ample.

Si es preveu el tractament amb radioteràpia, s'ha de saber que els expansors poden donar més problemes.

3.2. Reconstrucció mamària diferida

Aquesta possibilitat s'ha d'oferir a tota pacient que ha estat sotmesa a una mastectomia. No hi ha cap tipus de contraindicació relacionada amb l'estadi del càncer a l'hora d'indicar una reconstrucció mamària. Les contraindicacions estan relacionades amb l'edat o amb la patologia de base de la pacient. No hi ha un període de temps definit després del tractament primari perquè es pugui practicar la reconstrucció mamària.

El tipus de tècnica que s'ha d'utilitzar dependrà de cada cas, i varia des de la col·locació d'un expansor i posteriorment una pròtesi de silicona, la utilització d'un penjall abdominal, o tècniques mixtes que combinen la pròtesi de silicona amb el penjall de dorsal.

4. Cirurgia d'àrees ganglionars

4.1. Dissecció del gangli sentinella

En els últims anys, la tècnica del gangli sentinella s'ha presentat com una opció vàlida davant la dissecció axil·lar. Aquest abordatge de l'axil·la pot acompanyar tant la mastectomia com la tumorectomia. La dissecció axil·lar completa no està exempta de falsos negatius i comporta una morbiditat important.[36-49]

La dissecció del gangli sentinella, que té un elevat valor predictiu negatiu, es troba indicada en tumors de fins a 3cm, amb certs criteris d'exclusió (cirurgia axil·lar o mamària recents, radioteràpia o quimioteràpia prèvies, multicentricitat i multifocalitat tumoral, segons els consens espanyol a Salamanca i València de 2001 i el de Philadelphia –EUA- de 2001), i l'han de dur a terme equips multidisciplinaris amb un ensinistrament adequat i resultats contrastats.[50-58] Aquesta opció depèn de la possibilitat o no de tenir a l'abast un centre de medicina nuclear. Tanmateix, una solució pot ser la creació d'equips "itinerants", integrats per professionals validats actualment, que servirien de "tutela" als professionals dels centres que comencin aquesta tècnica. Una altra alternativa seria la distribució d'àrees d'influència dels centres que actualment fan la tècnica.

La morbiditat postoperatòria del gangli sentinella és molt inferior a la de la limfadenecto-

mia. La taxa de falsos negatius en centres amb experiència se situa per sota del 5%, estant encara per definir el valor real del gangli sentinella a la cadena mamària interna (encara que han aparegut casos amb afectació metastàtica exclusiva en aquesta localització). L'alternativa al gangli sentinella és la realització de la limfadenectomia axil·lar, però dins dels paràmetres referits (tumors <3 cm) no s'ha de considerar com una millor opció, ja que també presenta falsos negatius i la morbiditat postquirúrgica pot provocar discapacitats duradores.[45,59-62] En l'actualitat, no s'han publicat estudis aleatoritzats que demostrin una millor supervivència i interval lliure de malaltia del gangli sentinella enfront de la limfadenectomia. Tanmateix, no hi ha dubtes del seu valor en la precisió de l'estadificació. El grup de treball la considera opció de consens [OC-2C].

4.2. Dissecció axil·lar

Es recomana la dissecció axil·lar en les següents situacions:

- Quan l'axil·la és positiva per a malignitat.
- Quan no és possible la dissecció del gangli sentinella.
- Quan la dissecció del gangli sentinella demostra metàstasi.

En tot cas, la dissecció axil·lar inclourà com a mínim la dissecció dels nivells I i II.

Tractament sistèmic

1. Tractament sistèmic primari

L'administració clàssica del tractament sistèmic ha estat en règim d'adjuvanticitat. Tanmateix, encara que no està definida la correcta seqüència de tractaments en el càncer de mama, en els últims anys ha augmentat la tendència a anteposar l'inici del tractament sistèmic a la cirurgia.

S'han publicat estudis aleatoritzats en estadis II, IIIA i IIIB que han demostrat que: [63-65]

1. Els tractaments sistèmics primaris permeten incrementar el percentatge de tractament quirúrgic conservador [1A].
2. No hi ha diferències quant a supervivència lliure de malaltia i supervivència general entre la quimioteràpia primària i la quimioteràpia adjuvant [1A].
3. Les pacients després de quimioteràpia primària tenen una taxa de ganglis axil·lars metastàtics inferior a les que no reben aquest tractament.
4. Les pacients que presenten resposta completa patològica al tractament sistèmic primari tenen una millor supervivència que les que no responen. La resposta és, per tant, un factor de pronòstic.
5. El tractament sistèmic primari permet l'estudi dels diferents factors de predicció de resposta que poden ser útils en el futur a l'hora d'escollir el millor tipus de tractament sistèmic individual per a cada pacient.

L'esquema de tractament més habitual és una combinació basada en antraciclines. En les malaltes d'edat >70 anys i amb tumors amb receptors estrogènics positius, el tractament primari amb hormonoteràpia ha demostrat que no empitjora la supervivència i, en canvi, sí que augmenta la taxa de cirurgia conservadora.[66-68]

El tractament indicat després de valorada la resposta al tractament primari amb quimioteràpia o hormonoteràpia és la cirurgia. El tipus de cirurgia, tumorectomia enfront de mastectomia, es valorarà de forma individual. En els casos en els quals sigui factible, es realitzarà una tumorectomia amb dissecció axil·lar. La tumorectomia després del tractament sistèmic ha d'adequar-se al volum del tumor residual, no al que presentava a l'inici del tractament [E–4]. És convenient considerar des de l'inici del tractament la col·locació d'un tutor metàl·lic que en el cas de màxima resposta facilita la dissecció de l'àrea on es localitzava el tumor inicial. En els casos de resposta completa per imatge, s'haurà de resecar el segment mamari senyalitzat prèviament amb un tutor metàl·lic. En els casos de multifocalitat, es podrà practicar un tractament conservador quan els tumors estiguin pròxims i el resultat estètic previst sigui bo; no així en els casos de multicentricitat, en els quals es recomana la mastectomia amb reconstrucció.

2. Tractament del carcinoma de mama localment avançat

En aquest cas, el tractament amb quimioteràpia és la indicació obligada. El tractament busca un ràpid control de la malaltia sistèmica i un millor control de la malaltia local que faciliti el paper de la cirurgia i la radioteràpia. El tractament que s'emprarà serà la combinació basada en antraciclines. Es preveu la pràctica d'almenys quatre cicles previs a la intervenció.

Abans de la cirurgia s'ha de valorar la resposta amb mamografia/ecografia tenint en compte quin ha estat el mètode inicial d'estudi perquè sigui el mateix. El tipus de cirurgia que s'indicarà dependrà de la situació del tumor després dels tractaments quimioteràpics. [69] Es valorarà la factibilitat de conservar la mama amb ajut de tècniques de cirurgia plàstica. Si no s'ha comprovat una bona resposta al tractament o no és suficient com per permetre conservar la mama, es valorarà la necessitat d'una segona línia abans de la intervenció quirúrgica. Es recomana administrar-la abans del tractament quirúrgic per tal de poder valorar la resposta a aquesta segona línia, i a continuació es procedirà al tractament quirúrgic. Després de la cirurgia s'administraran 3-6 cicles més del tractament quimioteràpic que hagi estat eficaç, antraciclines o taxans. En finalitzar els tractaments quimioteràpics s'iniciarà la radioteràpia. Es procedirà a la irradiació per garantir el control local de la malaltia. [70]

Les pacients amb tumors amb receptors hormonals positius, una vegada finalitzada la quimioteràpia, seguiran tractament amb tamoxifèn durant cinc anys, o anastrozol si l'anterior no està aconsellat.

En les pacients d'edat >70 anys i amb receptors hormonals positius, hi ha estudis aleatoritzats que suggereixen millor supervivència si reben tractament hormonal que quimioteràpia; per això, una possibilitat és començar el tractament amb inhibidors de l'aromatasa.

3. Tractament sistèmic adjuvant

Diversos estudis aleatoritzats i metaanàlisis han demostrat, de forma concloent, el benefici dels tractaments sistèmics en la supervivència de les pacients amb càncer de mama. Aquest benefici s'ha demostrat tant als tumors amb ganglis positius [1A] com als tumors amb ganglis negatius [2A]. D'aquests estudis, es poden obtenir diverses conclusions. Respecte a l'administració de quimioteràpia adjuvant:[71-74]

- L'administració de poliquimioteràpia és superior a la monoteràpia.
- La durada òptima de la quimioteràpia és de 6 mesos.
- Els règims amb antraciclines són lleugerament més actius que el CMF.
- Les dosis d'antraciclines utilitzades no provoquen una excessiva toxicitat cardíaca a llarg termini.
- No hi ha evidència sobre el benefici de la quimioteràpia a alta dosi en el càncer de mama.
- El paper dels taxans està per definir. Són fàrmacs molt actius en la malaltia metastàtica, però els estudis en adjuvanticitat no són encara concloents.
- S'ha demostrat que als tumors amb receptors hormonals positius, l'addició d'hormonoteràpia, una vegada finalitzada la quimioteràpia, beneficia la supervivència global.[46,72]
- Existeix poca informació sobre els beneficis de la quimioteràpia adjuvant en les pacients de més de 70 anys.
- El tractament de quimioteràpia recomanat contempla les alternatives següents de forma estàndard:[75-79]
  - Combinacions d'antraciclines amb els esquemes de FAC/FEC administrats en nombre total de sis cicles. Aquests esquemes han demostrat la seva superioritat sobre els esquemes que no contenen antraciclines.
  - Combinacions d'antraciclines amb l'esquema AC administrat en quatre cicles. Aquest esquema ha demostrat una equivalència amb els esquemes sense antraciclines (CMF).
  - Esquema CMF administrat durant sis mesos.
  - Esquemes seqüencials d'adriamicina x 4 seguits de CMF.
- El tractament sistèmic s'haurà d'iniciar en un interval inferior a les sis setmanes després de la cirurgia i s'aconsella inferior a les tres setmanes en pacients joves amb receptors hormonals negatius.

Respecte a l'administració d'hormonoteràpia adjuvant:[80-85]

- La decisió d'administració d'hormonoteràpia ve donada per la presència de receptors hormonals en el tumor primitiu. L'hormonoteràpia no és eficaç en els tumors amb receptors hormonals negatius.
- La determinació dels receptors hormonals pot ser immunohistoquímica o bioquímica. Es consideraran positius quan siguin iguals o majors de 10 fentomols/mg de proteïna pel mètode bioquímic o iguals o superiors al 10% pel mètode immunohistoquímic. La

determinació aconsellable és la immunohistoquímica.

- El tamoxifèn és el fàrmac més comunament utilitzat en l'hormonoteràpia adjuvant. Les dades per a la utilització dels inhibidors de l'aromatasa o el raloxifèn no són encara concloents.
- L'ablació ovàrica produeix beneficis semblants a esquemes de quimioteràpia sense antraciclines en pacients premenopàusiques. Tanmateix, no hi ha evidència que l'associació de quimioteràpia i ablació ovàrica produeixi majors beneficis. La combinació de diversos tractaments hormonals no ha estat prou estudiada en adjuvanticitat.
- La durada del tractament amb tamoxifèn ha de ser de 5 anys.
- El tractament hormonal aconsellat contempla les opcions següents:
  - En les pacients premenopàusiques es poden utilitzar les següents alternatives de forma estàndard:
    · Tamoxifèn: 20 mg/dia durant cinc anys.
    · Ablació ovàrica temporal amb anàlegs LH-RH administrats durant dos anys ± tamoxifèn.
    . Ablació ovàrica definitiva amb tècniques d'irradiació pèlvica o quirúrgica.
  - En les pacients postmenopàusiques es poden utilitzar les següents opcions:
    · Tamoxifèn: 20 mg/dia durant cinc anys.
    · Anastrozol: representa una alternativa terapèutica en el cas de contraindicació al tamoxifèn.[86-88]

En les pacients que segueixen quimioteràpia, el tractament amb tamoxifèn s'iniciarà quan aquesta finalitzi. En les pacients que rebutgin la quimioteràpia i tinguin tumors amb receptors hormonals positius, el tractament hormonal pot ser una alternativa vàlida i s'aconsella, en les pacients premenopàusiques, goserelina durant 2-3 anys amb tamoxifèn durant 5 anys; en les postmenopàusiques, tamoxifèn durant 5 anys.

Radioteràpia

Hi ha diversos estudis que han demostrat que la radioteràpia complementària a la cirurgia redueix la taxa de recaiguda en la mama i en les àrees ganglionars, i millora la supervivència [E-1A]. [89-92]

La radioteràpia complementària s'haurà d'iniciar abans dels sis mesos d'haver-se efectuat el tractament quirúrgic i, en el cas de no-administració de quimioteràpia, es podrà iniciar a partir dels 15 dies de la cirurgia, i es recomana fer-lo abans de 2 mesos. En el cas d'administració de quimioteràpia, dependrà del tipus d'esquema emprat:

- Esquemes amb antraciclines: s'iniciarà a les 3-4 setmanes de l'últim cicle amb antraciclines.
- Esquemes sense antraciclines (tipus CMF): es farà concomitantment.[93]

En el cas de realitzar-se després de quimioteràpia primària o neoadjuvant, la radioteràpia es basarà en l'estadi de pitjor pronòstic: TN inicial (clínic) o pTN postquirúrgic (patològic). Si es fa després de cirurgia reparadora, la radioteràpia es realitzarà seguint les mateixes indicacions que en el tractament quirúrgic previ, conservador o radical i, en general, no s'administrarà sobreimpressió per la dificultat de localitzar el llit quirúrgic (excepte que s'hagi marcat). Es considera contraindicació absoluta l'embaràs i contraindicacions relatives la irradiació prèvia, les malalties autoimmunes o del col·lagen i l'anatomia inadequada de la mama.

1. Radioteràpia complementària a cirurgia: carcinoma ductal *in situ*

En el cas de tractament quirúrgic conservador es recomana radioteràpia de mama (45-50 Gy) de forma estàndard i, si els marges quirúrgics estan lliures, la sobreimpressió radioteràpica del llit quirúrgic no és necessària. En absència de factors de risc de recidiva local, es pot valorar no realitzar radioteràpia. [64,84]

En el cas de tractament quirúrgic radical, no es recomana radioteràpia, però en presència de marges insuficients s'ha de valorar radioteràpia de paret toràcica (45-50 Gy).

2. Radioteràpia complementària a cirurgia: carcinoma lobel·lar *in situ*

No es recomana radioteràpia.

3. Radioteràpia complementària a cirurgia: carcinoma microinfiltrant i infiltrant

Dins de la radioteràpia dels tumors infiltrants de mama, s'ha de considerar una sèrie de volums:

- Mama: en el cas de tractament quirúrgic conservador, s'aconsella radioteràpia de

mama (45-50 Gy) [E-1A]. També estarà indicada en aquelles malaltes afectades de tumors avançats i que no són resecables després de la quimioteràpia neoadjuvant.

- Sobreimpressió del llit quirúrgic: es recomana sobreimpressió del llit quirúrgic (10-20 Gy) a les pacients amb una edat inferior als 50 anys, si els marges són <1 cm o hi ha un extens component intraductal [E-1A].
- Paret toràcica: en el cas de tractament quirúrgic radical es recomana radioteràpia de paret toràcica (45-50 Gy) de forma estàndard en el cas de T3 o T4, afectació de 4 o més ganglis o marges insuficients [E-1A]. En aquest últim cas, es recomana sobreimpressió radioteràpica del llit quirúrgic (10-20 Gy). En el cas d'1 a 3 ganglis positius, cal valorar individualment la radioteràpia de paret toràcica (45-50 Gy).
- Regió supraclavicular: es recomana radioteràpia (45-50 Gy) en el cas d'afectació de 4 o més ganglis axil·lars, en el supòsit que no s'hagi fet limfadenectomia axil·lar o aquesta sigui insuficient (inferior a 10-12 ganglis) sense estudi del gangli sentinella, o afectació de ganglis supraclaviculars; en aquest últim cas, es recomana sobreimpressió radioteràpica (10-20 Gy). Si hi ha afectació d'1 a 3 ganglis, s'ha de valorar individualment la radioteràpia.[94]
- Regió axil·lar: només es recomana radioteràpia de la regió axil·lar (45-50 Gy) en el cas de malaltia voluminosa o persistent, o en el supòsit que no s'hagi fet limfadenectomia axil·lar o aquesta sigui insuficient (inferior a 10 ganglis), sense estudi del gangli sentinella.
- Regió mamària interna: només es recomana radioteràpia (45-50 Gy) en el cas d'afectació ganglionar en aquest nivell.

TRACTAMENT DE LA MALALTIA METASTÀTICA ESTADI IV

Es considera càncer de mama disseminat o metastàtic la presència de malaltia macroscòpica a distància de la mama, axil·la i de la vena mamària interna homolateral. La disseminació de vegades és evident en el moment del primer diagnòstic (5%) però és més freqüent que es manifesti anys després del diagnòstic i del primer tractament. El curs clínic del càncer de mama disseminat és molt variable i inclou des de pacients que viuen sense símptomes durant anys fins a altres pacients que moren de la seva malaltia en pocs mesos. Però la veritat és que les curacions continuen sent anecdòtiques i la supervivència mitjana oscil·la entre 24-36 mesos. Per tant, els principals objectius del tractament són la prolongació de la supervivència i la millora de la qualitat de vida. Quan es posa en evidència la presència de metàstasi, allò que és apropiat és determinar amb exactitud l'extensió i la localització de tota la malaltia. Alhora s'han de valorar una sèrie de factors de predicció de la resposta ja que en funció d'aquests es decideix l'estratègia terapèutica. Aquests factors són la presència de receptors hormonals i la sobreexpressió o amplificació de HER-2 a les cèl·lules tumorals, l'extensió i localització de les metàstasis, l'interval lliure de malaltia, i l'edat de la malalta.

Per a la dona amb una malaltia disseminada però sense símptomes i sense risc de mort a curt termini (metàstasis òssies i en parts toves), amb receptors hormonals positius i sobretot si són ancianes, el tractament hormonal és el més adequat, ja que els efectes secundaris són mínims i les possibilitats de resposta, altes (35-65%). La pacient que respon a una primera maniobra hormonal té grans possibilitats de respondre a una segona quan la primera deixa de ser efectiva, i fins i tot es poden veure respostes a terceres línies hormonals. La nova generació d'inhibidors de l'aromatasa (anastrozol, letrozol i exemestà) s'ha convertit durant els últims anys en la primera línia hormonal estàndard de les pacients postmenopàusiques gràcies a una millor tolerància i una eficàcia més elevada (en respostes i temps a la progressió).[95-98] Tres estudis aleatoritzats han demostrat que com a primera línia són més eficaços i menys tòxics que el tamoxifèn. En les pacients premenopàusiques, l'esquema d'hormonoteràpia amb evidència de major eficàcia és la combinació d'una abolició de la

funció ovàrica (per mitjà d'anàlegs de l'LH-RH o cirurgia) i tamoxifèn.

En les pacients amb símptomes greus o amb metàstasi que provocaran símptomes en un breu termini, joves i amb receptors hormonals negatius o positius però en les quals la malaltia s'ha fet refractària al tractament hormonal, s'ha d'administrar tractament amb quimioteràpia. La taxa de respostes objectives als esquemes clàssics (CMF o FAC), oscil·la entre el 40-70%, i les possibilitats de resposta són majors per als règims que contenen antraciclina. Les combinacions de taxans i antraciclines han reportat una alta taxa de resposta (40-90%) en primera línia de tractament, però la durada de la resposta i el temps mitjà fins a la progressió és el mateix que amb els règims clàssics de CMF o FAC, i la toxicitat és major. Actualment, els taxans són el tractament quimioteràpic estàndard després de fracàs o dosis plenes d'antraciclines. En segona línia, produeixen un 30-50% de respostes objectives. La vinorelbina és la tercera línia de quimioteràpia més comuna. En segona línia de tractament, els taxans sí que han demostrat clarament que milloren la supervivència de les pacients amb càncer de mama disseminat respecte a règims clàssics com mitomicina-vinblastina.

Els esquemes de quimioteràpia per a malaltia disseminada de molt llarga durada no han demostrat un gran impacte en la supervivència. Igual que amb el tractament hormonal, si s'aconsegueix una resposta objectiva a una primera línia de quimioteràpia és més probable la resposta a segones i terceres línies. El tractament amb quimioteràpia en alta dosi i suport amb autotrasplantament de precursors hematopoètics no ha demostrat en assaigs aleatoritzats ser superior a les millors quimioteràpies a dosis estàndards.

Dins dels tractaments mèdics, també cal esmentar una nova estratègia de tractament: la de l'anticòs monoclonal murí humanitzat contra l'oncoproteïna HER-2/neu trastuzumab. Entre el 20-30% dels carcinomes de mama tenen amplificada i/o sobreexpressada aquesta oncoproteïna. Quan a les pacients amb càncer de mama disseminat HER-2(+) se'ls administra només trastuzumab, s'aconsegueixen un 13-20% de respostes; però administrat de forma concomitant a quimioteràpia, s'aconsegueix una major taxa de respostes, major durada d'aquestes i major supervivència global que les pacients tractades amb quimioteràpia sola. Un inconvenient que limita el seu ús combinat és l'alta taxa de toxicitat cardíaca (25%) reportada amb la combinació d'adriamicina i trastuzumab, per la qual cosa s'aconsella utilitzar primer l'esquema d'antraciclines i combinar trastuzumab amb taxans o vinorelbina. El tractament amb trastuzumab ha de mantenir-se fins a la progressió objectiva, i es recomana mantenir-ho en monoteràpia després de suspendre la quimioteràpia als 6 mesos o després de toxicitat inacceptable.[99-101]

Encara que les teràpies hormonal i citotòxica són les línies de tractament més comunes en el càncer de mama disseminat, una altra línia és la dels bifosfonats (pamidronat i clodronat). Els bisfosfonats són capaços d'inhibir l'activitat dels osteoclastes i són el tractament d'elecció contra la hipercalcèmia maligna. Però, a més, dos estudis recents han demostrat que l'administració de bifosfonats (pamidronat o zoledronat), junt amb la quimioteràpia o junt amb l'hormonoteràpia, redueix el dolor ossi, la incidència de complicacions òssies i millora la supervivència lliure de progressió òssia.[102-104]

En el càncer de mama disseminat, els tractaments locals tenen un paper important sobretot la radioteràpia, amb la qual moltes pacients poden conservar una bona qualitat de vida després d'haver presentat metàstasis cerebrals, leptomeninges, coroides, compressió medul·lar, plexopaties per infiltració tumoral o metàstasis lítiques doloroses o amb risc de fractura. En totes aquestes situacions s'ha de considerar l'ús del tractament radioteràpic abans que el tractament sistèmic.

Finalment, en casos seleccionats, s'ha de considerar la cirurgia (pleurodesi, toracotomia, mastectomia de neteja, cirurgia ortopèdica, etc.), que està indicada davant de vessaments pleurals massius, metàstasi pulmonar única, tumoracions ulcerades o fractures patològiques.

RECIDIVA LOCAL

La recidiva local es defineix per la reaparició de la neoplàsia en el terreny tractat prèviament amb cirurgia, sigui aquesta conservadora o radical. El diagnòstic de la recurrència local ha d'estar documentat histològicament mitjançant PAAF o biòpsia. En els casos de recurrència local després d'un tractament conservador, s'ha de diferenciar-la d'un segon tumor primari. Aquesta situació pot diferenciar-se segons la ubicació de la tumoració. Una vegada confirmada la recidiva local, es recomana la realització d'una estadificació completa per descartar la presència de disseminació a distància. Totes les pacients amb recidiva invasiva tenen risc de recidiva sistèmica i s'ha de considerar tractament adjuvant sistèmic [OC4].

S'han de diferenciar dues situacions:

a) La recurrència local al llit de tumorectomia després d'un tractament conservador.

b) La recurrència local a la cicatriu després d'una mastectomia.

Recurrència local després d'un tractament conservador

Les alternatives de tractament que cal plantejar són:

1) La mastectomia radical modificada (mastectomia junt amb limfadenectomia axil·lar): s'ha de plantejar aquesta opció en els casos en què el volum tumoral així ho indiqui o en el cas de multifocalitat.

2) Una nova tumorectomia sempre que el volum de la recurrència així ho permeti; en alguns d'aquests casos es pot plantejar una nova irradiació.

Quan la recidiva local és un tumor superior a 2cm, o sent superior a 1cm és de grau histològic III, o és en forma d'infiltració difusa de tota la glàndula, es recomana l'inici d'un tractament sistèmic i l'avaluació ulterior de cirurgia radical.

Recurrència local després d'una mastectomia radical modificada

Quan la lesió és única o el nombre de nòduls cutanis així ho permeti, la primera opció que cal plantejar és l'extirpació completa de la lesió, sempre que el volum de la malaltia ho permeti. Una vegada realitzada l'exèresi, si la pacient no ha rebut radioteràpia, s'ha de plantejar una irradiació del llit quirúrgic i les cadenes ganglionars.

En el cas d'haver-hi una recurrència difusa a tot el llit de la mastectomia prèvia, es recomana iniciar un tractament sistèmic seguint l'algorisme número 4.

Diversos estudis han demostrat que la recurrència local és l'anunci d'una recaiguda sistèmica, però fins al moment, en els casos de les pacients que presenten una recurrència local, no s'ha pogut demostrar la utilitat de l'administració d'un tractament sistèmic per retardar l'aparició de les metàstasis a distància.

RECIDIVA REGIONAL

Es defineix per la reaparició de neoplàsia a nivell dels ganglis de l'axil·la, supraclaviculars i/o mamària interna, amb un estudi d'extensió negatiu.

Si la recidiva axil·lar és abordable quirúrgicament, es realitzarà exèresi seguida de radioteràpia de l'axil·la i de la regió supraclavicular si aquestes zones no haguessin estat irradiades prèviament; en el cas de radioteràpia prèvia s'ha de valorar reirradiació sistèmica. En tots els casos, es valorarà tractament sistèmic.

RECIDIVA SISTÈMICA

La recomanació és seguir els criteris marcats en l'algorisme número 5 de la malaltia amb metàstasi.

SEGUIMENT DE LA PACIENT

La finalitat del seguiment és el diagnòstic de la recidiva local i sistèmica, així com de les segones neoplàsies o la detecció de complicacions i toxicitats derivades dels diferents tractaments. Tanmateix, fins a la data no s'ha demostrat que el diagnòstic precoç de la recidiva beneficiï la supervivència d'aquestes pacients. Per això, no estan justificades la pràctica de proves complementàries com, per exemple, les radiografies de tòrax, gammagrafies òssies i, fins i tot, els marcadors tumorals sèrics (CAN 15.3 i CEA).[105-107] Aquestes proves només es realitzaran quan la pacient presenti algun símptoma que suggereixi reaparició de la malaltia. El tractament de la recidiva local i de les segones neoplàsies, tant mamària com d'altres localitzacions, pot influir en la supervivència. Així doncs, i seguint els criteris de l'ESMO, s'aconsella:[108]

- Història clínica i examen físic cada 3-6 mesos durant els tres primers anys, després cada 6-12 mesos fins al cinquè any, i després cada 12 mesos.
- Mamografia ipsilateral després de cirurgia conservadora, i contralateral en el cas de cirurgia radical, cada 1-2 anys.

BIBLIOGRAFIA

1. Feig SA, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Jackson VP, Kopans DB, Monsees B, et al. American College of Radiology guidelines for breast cancer screening. AJR Am J Roentgenol 1998;171(1):29-33.
2. National Cancer Institute Committee on Breast Fine Needle Aspiration Biopsy. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. Breast J 1997;3:149-68.
3. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001[erratum in: CA Cancer J Clin 2001;51(2): 144]. CA Cancer J Clin 2001;51(1):15-36.
4. Institut Català d'Oncologia. Pla Director d'Oncologia a Catalunya: 2001-2004. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 2001.
5. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. J Clin Oncol 1996;14(5):1730-6.
6. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 1997;277(12): 997-1003.
7. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. Breast carcinoma: risk and detection. Philadelphia, PA: Saunders; 1981.
8. Cady B, Steele GD, Jr., Morrow M, Gardner B, Smith BL, Lee NC, et al. Evaluation of common breast problems: guidance for primary care providers. CA Cancer J Clin 1998;48(1): 49-63.
9. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. Cancer 1997;79(6):1203-10.
10. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. N Engl J Med 1996;334(12):745-51.
11. The ACR Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). 4th ed. Reston, Virginia: American College of Radiology; 2003.
12. Frouge C, Tristant H, Guinebretiere JM, Meunier M, Contesso G, Di Paola R, et al. Mammographic lesions suggestive of radial scars: microscopic findings in 40 cases. Radiology 1995;195(3):623-5.
13. Quality Mammography Standards (Final Rule). Federal Register notice (October 28, 1997). [en línia]. [Data d'accés: 11/11/02]. URL disponible a: http://www.fda.gov/cdrh/mammography/frnotices.html
14. Cardenosa G, Doudna C, Eklund GW. Ductography of the breast: technique and findings. AJR Am J Roentgenol 1994;162(5):1081-7.
15. Dawes LG, Bowen C, Venta LA, Morrow M. Ductography for nipple discharge: no replacement for ductal excision. Surgery 1998;124(4):685-91.
16. La neumooncografía. Técnica y semiología. Valencia: II Reunión de la Asociación Española de Senología y Patología Mamaria; 1992.
17. Gómez A, Cacéres J, Velasco M, Castilla M. Aportación de la neumooncografía en el diagnóstico de las tumoraciones sólidas benignas de la mama. Diseases of the breast [conferencia]. Presentada en: III International and V Latino American Congress; 1983.
18. Gómez A, Zidan E. Castañer A. Value of neumooncography in the diagnosis medullary carcinoma and colloid carcinoma. Viena, Austria: European Congress of Radiology; 1991.
19. Gómez A. La neumooncografía. Nueva técnica de aplicación en el estudio radiológico de las lesiones sólidas de la mama [tesis doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 1992.
20. Velasco M. Estudio radiológico del fibroadenoma [tesi doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 1994.
21. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. Radiology 1994;193(2):359-64.
22. Bassett L, Winchester DP, Caplan RB, Dershaw DD, Dowlatshahi K, Evans WP, III et al. Stereotactic core-needle biopsy of the breast: a report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists. CA Cancer J Clin 1997;47(3):171-90.
23. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19(6):1865-78.
24. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. Ann Oncol 2001;12 (Suppl 1):S23-8, S23-S28.
25. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, Caduff R, Varga Z, Bannwart F, et al. Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. J Clin Oncol 2001;19(3):645-56.
26. Field AS, Chamberlain NL, Tran D, Morey AL. Suggestions for HER-2/neu testing in breast carcinoma, based on a comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridisation. Pathology 2001;33(3):278-82.
27. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al.: AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition. New York, NY, Springer-Verlag, 2002.

28. Bradley SJ, Weaver DW, Bouwman DL. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer. A meta-analysis of outcome. Am Surg 1990;56(7):428-32.
29. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet 2000;355(9203):528-33.
30. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1996;14(5):1558-64.
31. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995;333(22):1456-61.
32. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 1999;340(19):1455-61.
33. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. Eur J Cancer 1995;31A(10):1574-9.
34. Abner AL, Recht A, Vicini FA, Silver B, Hayes D, Come S, et al. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21(2):331-8.
35. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, Harris EE, Fox KR, Glick JH, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35(4):661-8.
36. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. Breast J 1999;5(5):288-95.
37. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. Cancer 2000;88(11):2540-5.
38. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Rosato F, et al. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel lymph node in breast cancer patients. J Surg Oncol 2000;74(1):69-74.
39. Teng S, Dupont E, McCann C, Wang J, Bolano M, Durand K, et al. Do cytokeratin-positive-only sentinel lymph nodes warrant complete axillary lymph node dissection in patients with invasive breast cancer? Am Surg 2000;66(6):574-8.
40. Cody HS, III, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. Ann Surg Oncol 2001;8(1):13-9.
41. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? Am Surg 2001;67(6):513-9.
42. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. Ann Surg Oncol 2001;8(9 Suppl):67S-70S.
43. Cserni G. The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. Am Surg 2001;67(1):86-91.
44. de Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. J Nucl Med 1998;39(12):2080-4.
45. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. Arch Surg 2001;136(6):688-92.
46. Eary JF, Mankoff DA, Dunnwald LK, Byrd DR, Anderson BO, Yeung RS, et al. Sentinel lymph node mapping for breast cancer: analysis in a diverse patient group. Radiology 1999;213(2):526-9.
47. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2000;18(13):2553-9.
48. Haigh PI, Hansen NM, Giuliano AE, Edwards GK, Ye W, Glass EC. Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy. J Nucl Med 2000;41(10):1682-8.
49. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. J Clin Oncol 2000;18(13):2560-6.
50. Sociedad Española de Cirugía Oncológica. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. Rev Senología y Patol Mam 2002;15(2):92-4.
51. Dupont E, Cox C, Shivers S, Salud C, Nguyen K, Cantor A, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. J Surg Res 2001;97(1):92-6.
52. Cserni G. Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work up. J Clin Pathol 1999;52(12):922-4.
53. Cox CE, Bass SS, Boulware D, Ku NK, Berman C, Reintgen DS. Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. Ann Surg Oncol 1999;6(6):553-61.
54. Reunión Nacional Consenso sobre Ganglio Centinela y Cáncer de Mama. Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Medicina Nuclear y la Sociedad Española de Anatomia Patológica, celebrado en: Salamanca el 5 de Octubre de 2001. [en línia]. [Data d'accés: 9/11/03]. URL disponible a: http://www.aecirujanos.es/formacion/ganglio.html
55. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. N Engl J Med 1998;339(14):941-6.
56. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. Surgery 1999;126(4):714-20.
57. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. Cancer 2000;88(3):608-14.
58. Schwartz GF, Guiliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma or the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. Breast J 2002;8(3):124-38.
59. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. Br J Surg 2000;87(7):920-5.
60. Johnson N, Soot L, Nelson J, Franzini MD, Vea H, Gruner S, et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. Am J Surg 2000;179(5):386-8.
61. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. Cancer 2000;89(11):2187-94.
62. Rahusen FD, Pijpers R, van Diest PJ, Bleichrodt RP, Torrenga H, Meijer S. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. Surgery 2000;128(1):6-12.
63. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001;12(11):1527-32.
64. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998;16(2):441-52.
65. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide

regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol 1997;15(5):1858-69.

66. Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Dixon RC. Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. Lancet 1988;1(8587):679-81.
67. Mustacchi G, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Rubagotti A, Perrota A. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial. Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly. Anticancer Res 1994;14(5B):2197-200.
68. Robertson JF, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up. Eur J Cancer 1992;28A(4-5):908-10.
69. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Dirbas FM, Stockdale FE. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? Breast J 2001;7(2):131-7.
70. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom E. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. A: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the Breast. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.645-60.
71. Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). (Publish Date June 10, 2003). [en línia]. [Data d'accés: 10/09/03]. Bethesda, MD: Cancer Therapy Evaluation Program. National Cancer Institute. URL disponible a: http://ctep.cancer.gov
72. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;352(9132):930-42.
73. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 1990;8(9):1483-96.
74. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol 2001;19(3):602-11.
75. Bang SM, Heo DS, Lee KH, Byun JH, Chang HM, Noh DY, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. Cancer 2000;89(12):2521-6.
76. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. JAMA 1995;273(7):542-7.
77. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1998;16(8):2651-8.
78. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2001;19(12):3103-10.
79. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. N Engl J Med 1994;330(18):1253-9.
80. Bartelink H, Rubens RD, van der SE, Sylvester R. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 1997;15(1):207-15.
81. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. J Clin Oncol 2000;18(14):2718-27.
82. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999;353(9169):1993-2000.
83. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001;19(4):931-42.
84. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [Erratum in: N Engl J Med 1996 Apr 11;334(15):1003]. N Engl J Med 1995;333(22):1444-55.
85. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;19(2):343-53.
86. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial [erratum in: Lancet 2002; 360(9344):1520]. Lancet 2002;359(9324):2131-9.
87. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study [erratum a: Lancet 2002; 360(9344):1520. J Clin Oncol 2000;18(22):3748-57.
88. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. Cancer 1998;83(6):1142-52.
89. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 1999;353(9165):1641-8.
90. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997;337(14):949-55.
91. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997;337(14):956-62.
92. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19(5):1539-69.
93. Dubey A, Recht A, Come SE, Gelman RS, Silver B, Harris JR, et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45(4):877-84.
94. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol 2001;19(3):628-33.
95. Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. J Clin Oncol 2001;19(14):3357-66.
96. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001;19(10):2596-606.

97. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 2000;18(22):3758-67.
98. Vergote I, Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson J, Krzakowski M, Mauriac L, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 2000;36 (Suppl 4):S84-5.
99. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999;17(9):2639-48.
100. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344(11):783-92.
101. Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. First-line, single-agent Herceptin(R) (trastuzumab) in metastatic breast cancer. a preliminary report. Eur J Cancer 2001;37 (Suppl 1):25-9.
102. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, Calabresi F, Santos R, Campos D, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. J Clin Oncol 1996;14(9):2552-9.
103. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998;16(6):2038-44.
104. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1999;17(3): 846-54.
105. Rosselli DT, 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 1994;271(20): 1593-7.
106. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, III, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 1999;17(3):1080-2.
107. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA 1994;271(20):1587-92.
108. ESMO Guidelines Task Force. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. [en línia]. [Data d'accés: 14/04/03]. Lugano, Switzerland: European Society for Medical Oncology (ESMO); 2002. URL disponible a: http://www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm

ANNEX. RECOMANACIONS GENERALS PER A LA REDACCIÓ D'UN INFORME D'ANATOMIA PATOLÒGICA DE CÀNCER DE MAMA

Protocol de mama/informe d'AP

DADES D'IDENTIFICACIÓ

Data d'obtenció: Data de registre: NHC: Núm. biòpsia:
Nom: Edat: Sexe:

DADES CLÍNIQUES I MACROSCÒPIQUES

Localització: ☐ Mama dreta ☐ Mama esquerra

QUADRANT: ☐ QSE ☐ QSI ☐ QIE
☐ QII ☐ Retroareolar ☐ Altres/ UQ....

Tipus de mostra:

Biòpsia per punció: ☐ BAG/ estereotàctica ☐ Directa Nre. de cilindres __
Biòpsia quirúrgica: ☐ Lesió palpable ☐ Lesió localització amb arpó
Tractament quirúrgic: ☐ Tumorectomia ☐ Quadrantectomia
☐ Mastectomia simple ☐ Mastectomia radical modificada
☐ Altres (especifiqueu) _____

Grandària de la mostra _____ cm/mm **Inclou pell** ☐ Sí, de _____ cm ☐ No

Grandària de la lesió/ del tumor_____ mm

Foto macro: ☐ Sí ☐ No Banc de tumors: ☐ Sí ☐ No

DADES MICROSCÒPIQUES

A. Lesió mamària maligna no infiltrant ☐ **Present** ☐ **Absent**

☐ **Ductal** Grau nuclear ☐ Baix ☐ Alt ☐ Amb necrosi ☐ Sense necrosi
Mida:_____ mm Patró de creixement[1] _____ Índex de Van Nuys[2] _____

☐ **Lobel·lar** ☐ Clàssic ☐ Indeterminat ☐ Pleomòrfic
☐ **Malaltia de Paget** (sense tumor subjacent)

B. Lesió mamària microinfiltrant ☐ **Present** ☐ **Absent**

Carcinoma ductal microinfiltrant (≤1 mm)

C. Lesió mamària maligna infiltrant ☐ **Present** ☐ **Absent**

Tipus histològic de lesió invasiva

☐ **Ductal (NOS)** ☐ **Lobel·lar** ☐ Clàssic ☐ Indeterminat ☐ Pleomòrfic ☐ Anell de segell
☐ **Medul·lar** ☐ **Mucinós** ☐ **Papil·lar** ☐ **Altres:** _____

Diàmetre màxim de la lesió infiltrant: _____mm

Grandària tumoral total (inclou CDIS>1mm) _____mm
Quantitat de CDIS ☐ Igual o inferior 25% ☐ Superior 25%

Tumor múltiple (inclou multifocal i multicèntric) ☐ Sí ☐ No

Distància entre lesions: _____ Grandària de la lesió més gran: _____ mm

Grau del component infiltrant (únicament c. ductal)

				Suma de puntuació
Diferenciació tubular	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ Grau I (3-5 punts)
Pleomorfisme nuclear	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ Grau II (6-7 punts)
Nombre de mitosis	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ Grau III (8-9 punts)

Invasió limfàtica/vascular ☐ Present ☐ Absent

Necrosi tumoral ☐ Present ☐ Absent

Calcificacions ☐ Present ☐ Absent

☐ Presents, mama benigna
☐ Presents, mama benigna i maligna
☐ Presents, component tumoral *in situ*
☐ Presents, component tumoral infiltrant
☐ Presents, component tumoral i infiltrant

Afectació de la pell ☐ Present ☐ Absent

☐ Invasió per extensió directa o discontínua del tumor a dermis, amb o sense afectació de l'epidermis i/o amb ulceració cutània neoplàsica
☐ Infiltració de limfàtics dèrmics
☐ Malaltia de Paget

PT (segons l'última edició de la UICC de l'any 2002)[3]: _____

D. Marges quirúrgics ☐ **Lliures** ☐ **Afectats**

Afectat/s (contacte amb la tinta xinesa). Especifiqueu _____

Marge de seguretat més pròxim a _____ mm. Especifiqueu el marge _____

E. Altres lesions del parènquima mamari ☐ **Present** ☐ **Absent**

Proliferació epitelial ☐ Lleugera ☐ Florida

☐ Sense atípia ☐ Amb atípia ductal ☐ Amb atípia lobel·lar ☐ Cicatriu radial
☐ Altres lesions (especifiqueu) _____

F. Ganglis limfàtics ☐ **Sí** ☐ **No**

Nombre total de ganglis limfàtics _____
Nombre de ganglis limfàtics afectats _____

Gangli sentinella

☐ Lliure ☐ Amb micrometàstasi ☐ Amb metàstasi
Nre. total de GS _____ Nre. afectats _____

pN (segons l'última edició de la UICC de l'any 2002)[4] _____

G. Estudis complementaris (cada hospital especificarà aquells que practica)

Receptors d'estrògens	☐ Positiu	☐ Negatiu	% de cèl·lules positives _____
Receptors de progesterona	☐ Positiu	☐ Negatiu	% de cèl·lules positives _____
P53	☐ Positiu	☐ Negatiu	% de cèl·lules positives _____
Índex de proliferació:			% de cèl·lules positives _____

c-erbB-2/neu2:

Immunotinció:	☐ Positiu (3+)	☐ Positiu (2+ no indeterminat)	☐ Negatiu (0 o 1+)
FISH:	☐ Amplificat	☐ No amplificat	☐ Polisomies _____

Altres determinacions (especifiqueu-les): _____

[1]Patró de creixement del DCIS

Sòlid
Microcapil·lar
Papil·lar/cribriforme
Cribriforme
Comedocarcinoma
Altres (especifiqueu) _____

[2]Índex multifactorial de Van Nuys (per al DCIS)

Puntuació	1	2	3
Grandària	15mm o menys	16-40mm	Més de 41mm
Distància al marge	Més de 10mm	1-9mm	1 o menys mm
Histologia	No comedo, no necrosi	No comedo, necrosi	Comedocarcinoma

[3]pT segons l'última edició de la UICC de l'any 2002

pTx (no avaluable)

pTis (carcinoma *in situ*)

pT1 mic (≤1mm)

pT1a (>1- 5mm)

pT1b (>5-10mm)

pT1c (>10-20mm)

pT2 (>20- 50mm)

pT3 (>50mm)

pT4 (invasió pell o paret toràcica)

pT4a (invasió paret toràcica, no múscul pectoral)

pT4b (edema, incloent pell de taronja, o ulceració de la pell o nòduls satèl·lits a la pell de la mateixa mama)

pT4c (inclou el pT4a i pT4b)

pT4d (carcinoma inflamatori)

[4]pN segons l'última edició de la UICC de l'any 2002

☐ pNx (no s'han pogut estudiar els ganglis)

☐ pN0 (ganglis sense metàstasi, no estudis addicionals)

- pN0 (i -) (ganglis limfàtics negatius, també per estudi IHQ)
- pN0 (i +) (ganglis limfàtics negatius histològicament, positius IHQ tot i que < 0,2mm)
- pN0 (mol -) (ganglis limfàtics negatius histològicament, negatius RT-PCR)
- pN0 (mol +) (ganglis limfàtics negatius histològicament, positius RT-PCR)

☐ pN1 (metàstasi d'1 a 3 ganglis limfàtics axil·lars i /o ganglis de la cadena mamària interna amb malaltia microscòpica detectada pel gangli sentinella tot i que clínicament inaparents)

- pN1mi (micrometàstasi, més de 0,2mm i menys de 2mm)
- pN1a (metàstasi en 1-3 ganglis limfàtics, almenys 1 amb més de 2mm)
- pN1b (ganglis limfàtics de la mamària interna amb metàstasi microscòpica detectada pel gangli sentinella encara que no clínicament aparent)
- pN1c (metàstasi en 1-3 ganglis limfàtics axil·lars i ganglis de la cadena mamària interna amb metàstasis microscòpiques encara que no clínicament aparents)

☐ pN2 (metàstasi en 4-9 ganglis axil·lars ipsilaterals o ganglis de la cadena mamària interna clínicament aparents en absència de metàstasi de ganglis axil·lars

- pN2a (metàstasi en 4-9 ganglis limfàtics axil·lars, almenys un d'ells amb focus > 2mm)
- pN2b (metàstasi clínicament aparent a la mamària interna en absència de metàstasi a ganglis axil·lars)

☐ pN3 (metàstasi en 10 o més ganglis limfàtics metastàtics ipsilaterals axil·lars; o ganglis limfàtics infraclaviculars ipsilaterals; o ganglis limfàtics de la mamària interna ipsilaterals en presència a més d'1 o més ganglis axil·lars positius; o més de 3 ganglis limfàtics axil·lars positius i ganglis de la mama interna clínicament negatius però amb micrometàstasi; o ganglis limfàtics supraclaviculars)

- pN3a (metàstasi a 10 o més ganglis, almenys 1 amb més de 2mm de tumor o metàstasi a ganglis infraclaviculars)
- pN3b (metàstasi a ganglis de la mamària interna clínicament aparents amb presència a més de ganglis limfàtics axil·lars positius; o metàstasi a més de 3 ganglis axil·lars i metàstasis microscòpiques a ganglis de la cadena mamària interna detectades per estudi de gangli sentinella i encara que no clínicament aparents)
- pN3c (metàstasi a ganglis limfàtics supraclaviculars)

AVALUACIÓ DELS TUMORS DE MAMA POSTQUIMIOTERÀPIA

Categories de tumor residual:

☐ 1. Absent (no hi ha cèl·lules tumorals). Indica resposta patològica completa

☐ 2. Cèl·lules aïllades o agregats cel·lulars (3 a 10 cèl·lules). Indica possiblement una resposta microscòpica parcial

☐ 3. Focus dispersos (cada focus menor o igual a 2mm). Indica possiblement una resposta microscòpica parcial

☐ 4. Àrees grans de tumor residual (cal especificar la grandària). Indica una resposta parcial macroscòpica/submacroscòpica

Se suggereix que s'informi sobre els canvis dominants a l'estroma o que s'indiqui la seva absència

CASOS ESPECIALS DE PATOLOGIA MAMÀRIA

Tumor fil·loide (tumor phyllodes)

☐ Benigne ☐ Indeterminat ☐ Maligne

Cal especificar component/s sarcomatós/os _____

Marges:

☐ Lliures ☐ Afecte/s (contacte amb la tinta xinesa). Especifiqueu_____ ☐ N/C

Sarcoma de mama

Tipus histològic _____

☐ Grau I ☐ Grau II ☐ Grau III (segons sarcomes de parts toves)

Nre. mitosis (X10CGA) _____

Agència d'Avaluació
de Tecnologia i Recerca Mèdiques

www.aatrm.net

Esteve Terradas, 30
Recinte Parc Sanitari Pere Virgili
Edifici Mestral, 1a planta
08023 Barcelona
Tel. 93 259 42 00
Fax 93 259 42 01

Pla Director d'Oncologia
A CATALUNYA 2001-2004

El Programa OncoGuies ha estat possible també gràcies a la col·laboració de les següents companyies:

Amgen Oncology
AstraZeneca Oncology
Aventis Oncology
Bristol Myers Squibb, S.L.
ELAN
Janssen Cilag
Laboratoris Dr. Esteve, S.A.
Lilly
Merck Farma y Química, S.A.
Pfizer
Pierre Fabre
Prasfarma
Productos Roche Oncology
Sanofi - Synthelabo

CatSalut
Servei Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat i Seguretat Social