

# OncoGuia

**OncoGuia**  
**de mama**  
**Actualització 2008**





Guies de pràctica clínica en càncer de Catalunya



**OncoGuia  
de mama  
Actualització 2008**



Agència d'Avaluació  
de Tecnologia i Recerca Mèdiques



Pla Director  
d'Oncologia



**CatSalut**

Servei Català  
de la Salut



El Pla director d'oncologia té per missió reduir l'impacte de càncer a Catalunya. Treballa des d'una perspectiva global de la malaltia i d'integració en el sistema sanitari per tal que les actuacions siguin el més efectives possibles. En aquest sentit, l'elaboració i actualització contínua de les OncoGuies, com a instrument de suport per a la utilització de l'evidència científica en la presa de decisions, és una de les estratègies per tal de contribuir a l'equitat d'accés terapèutic i a una atenció oncològica de qualitat.

L'actualització d'aquesta OncoGuia s'ha desenvolupat en el marc de col·laboració previst en el *Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud*, mitjançant conveni subscrit amb el Departament de Salut i en col·laboració amb l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

© El Departament de Salut té la propietat intel·lectual d'aquest document. S'autoritza a les organitzacions d'atenció sanitària a reproduir-lo total o parcialment per a ús no comercial, sempre que el document sigui citat amb el nom complet, any i institució.



## EXPERTS

### Experts en càncer de mama que han participat en l'actualització de l'OncoGuia 2008

- ↪ **Dr. Joan Albanell**  
Servei d'Oncologia Mèdica, Hospital del Mar
- ↪ **Dr. Manuel Algara**  
Servei de Radioteràpia, Hospital de l'Esperança
- ↪ **Dr. Antoni Arellano**  
Servei d'Oncologia Radioteràpica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- ↪ **Dr. Agustí Barnadas**  
Servei d'Oncologia Mèdica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- ↪ **Dra. Isabel Català**  
Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari de Bellvitge
- ↪ **Dra. Fina Climent**  
Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari de Bellvitge
- ↪ **Dr. Joan Dorca**  
Servei d'Oncologia Mèdica, ICO Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
- ↪ **Dr. Juan Miguel Gil**  
Servei d'Oncologia Mèdica, ICO Hospital Duran i Reynals
- ↪ **Dra. Sònia González**  
Servei d'Oncologia Mèdica, Hospital Mútua de Terrassa
- ↪ **Dra. Anna Gumà**  
Servei de Radiodiagnòstic, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- ↪ **Dr. Oscar Huc**  
Servei de Cirurgia Plàstica, ICO Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta
- ↪ **Dr. Edelmiro Iglesias**  
Unitat de Mama, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida
- ↪ **Dra. Mariona Llatjos**  
Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- ↪ **Dr. Antoni Mariscal**  
Servei de Patologia Mamària, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
- ↪ **Dr. Antonio Moral**  
Servei de Cirurgia General, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- ↪ **Dra. Montserrat Muñoz**  
Servei d'Oncologia Mèdica, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
- ↪ **Dr. Raúl Ortega**  
Servei de Radiodiagnòstic, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- ↪ **Dr. Amadeu Pelegrí**  
Servei d'Oncologia Mèdica, Hospital Universitari Sant Joan de Reus
- ↪ **Dr. Jose I. Pérez**  
Servei de Patologia Mamària, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- ↪ **Dr. Jordi Picas**  
Servei de Cirurgia General, Hospital de Santa Tecla
- ↪ **Dr. Luís Prieto**  
Servei de Radiodiagnòstic, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
- ↪ **Dra. Sònia Servitja**  
Servei d'Oncologia Mèdica, Hospital del Mar
- ↪ **Dra. Teresa Soler**  
Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari de Bellvitge
- ↪ **Dr. Jordi Solsona**  
Servei de Cirurgia General, Hospital del Mar
- ↪ **Dr. Ignasi Tusquets**  
Servei d'Oncologia Mèdica, Hospital del Mar
- ↪ **Dra. Maria del Mar Vernet**  
Unitat de Patologia Mamària, Hospital del Mar
- ↪ **Dr. Sergi Vidal**  
Servei de Medicina Nuclear, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

### Equip de suport i metodologia de les OncoGuies

#### Pla director d'oncologia (PDO)

- ↪ **Dr. Joan Vidal-Jové**
- ↪ **Dr. Josep M. Borràs**
- ↪ **Dra. Paula Manchon**
- ↪ **Sra. Tàrsila Ferro**
- ↪ **Dr. Josep Alfons Espinàs**
- ↪ **Sra. Meritxell Nomen**





## **ÍNDEX**

<b>PART I. PROCÉS I METODOLOGIA DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA EN CÀNCER-ONCOGUIES</b>	<b>1</b>
• Procés	1
• Metodologia	3
• Fonts d'informació consultades	6
<b>PART II. ONCOGUIA DE MAMA</b>	<b>7</b>
• Algorismes	7
• Introducció i epidemiologia	14
• Conducta davant la sospita de càncer	14
• Valoració preterapèutica i estadiatge	17
• Tractament de càncer de mama: estadis I-III	20
• Tractament de la malaltia metastàtica: estadi IV	29
• Recidiva local	33
• Recidiva regional	34
• Recidiva sistèmica	34
• Seguiment de la pacient	34
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>35</b>
<b>PART III. GUIA PER A PACIENTS: CÀNCER DE MAMA</b>	<b>49</b>
<b>ANNEXOS</b>	<b>68</b>
• Annex 1. Indicadors d'implementació de les recomanacions	
• Annex 2. Recomanacions generals per a la redacció d'un informe d'anatomia patològica de càncer de mama	



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

## PROCÉS

### Objectius generals

Les OncoGuies són l'eina que utilitza el Pla director d'oncologia (PDO) per aconseguir l'equitat terapèutica. El Departament de Salut ha instaurat el PDO de Catalunya com a instrument per reduir l'impacte del càncer a Catalunya. El PDO determina les línies directrius per impulsar, planificar, coordinar i avaluar les estratègies i actuacions que cal desenvolupar en els diferents àmbits oncològics. En aquest context, desenvolupa mesures basades en la millor evidència científica disponible per a la millora de l'atenció oncològica.

D'altra banda, l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM), 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 una àmplia experiència en l'elaboració i l'avaluació de guies de pràctica clínica.

L'objectiu és disposar d'unes OncoGuies basades en l'evidència científica disponible i en el coneixement expert com a eines de referència per aconseguir l'equitat terapèutica, atenent l'heterogeneïtat del nostre sistema sanitari.

Aquests objectius i missions van cristal·litzar en un acord 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 i usuaris

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.

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 Toràctica, 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. 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-lo.

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, i perfilen i estableixen 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.

Els usuaris potencials d'aquesta guia serien tots els professionals sanitaris dels diversos nivells assistencials que treballin en l'atenció a pacients amb sospita o diagnòstic de càncer de mama. El perfil d'aquests professionals correspon de manera general al dels professionals participants en l'elaboració i l'actualització d'aquesta OncoGuia.

## Contingut

L'OncoGuia de mama cobreix aspectes clínics de diagnòstic, tractament i seguiment. L'aplicació d'aquesta guia es dirigeix a pacients amb sospita o diagnòstic de càncer de mama.

La guia actualitzada tipus disposa de la composició següent:

- ↪ Equip de suport i metodologia i experts involucrats
- ↪ Índex
- ↪ Algorismes de diagnòstic, tractament i seguiment
- ↪ Text explicatiu
- ↪ Bibliografia
- ↪ Annexos

Aquest document forma part de l'OncoGuia de mama, que inclou:

- Versió completa
- Guia ràpida

## Canvis respecte de la versió anterior

En el text explicatiu, els canvis de contingut respecte de la versió del 2003 estan marcats en gris. Quant als algorismes, els canvis estan marcats en groc.

## Actualització

L'objectiu general d'aquesta nova versió de l'OncoGuia de mama és actualitzar el contingut de la versió anterior (OncoGuia de mama. Novembre del 2003).

Els objectius més específics van ser:

- Actualitzar les recomanacions de l'OncoGuia de mama. Novembre del 2003.
- Actualitzar l'evidència fonamentant les recomanacions tot i afegint-hi el grau d'evidència.
- Millorar el format general de l'OncoGuia per permetre una identificació fàcil de les recomanacions clau.
- Proposar una sèrie d'indicadors.
- Introduir una guia d'explicacions i consells per a pacients amb càncer de mama.

Tots els participants en el procés d'actualització han declarat absència de conflicte d'interès durant el període d'elaboració de la guia de pràctica clínica (GPC) i durant l'últim any anterior a la data de la declaració, mitjançant l'emplenament d'un formulari estandarditzat.

S'ha constituït un comitè d'experts en càncer de mama que vetllarà per les properes actualitzacions de l'OncoGuia de mama d'acord amb la darrera metodologia científica publicada. Aquest comitè es reunirà sistemàticament de manera semestral i/o a petició de qualsevol dels seus membres o davant de qualsevol innovació rellevant.

## Avaluació

Està previst avaluar la implantació de les recomanacions mitjançant:

- Avaluació de l'adherència de protocols hospitalaris
- Avaluació del procés i els resultats de la pràctica assistencial oncològica amb indicadors d'avaluació de l'atenció oncològica realitzats per l'Institut Universitari Avedis Donabedian-UAB amb les organitzacions d'avaluació de tecnologia de Catalunya (AATRM), Galícia i Canàries en el treball *Desarrollo de indicadores y estándares, basados en guías de práctica clínica, para la mejora del proceso y resultados en la asistencia oncológica* per encàrrec del Ministeri de Sanitat i Consum.(1) De tots els indicadors desenvolupats durant l'estudi precedent, s'han escollit els que corresponen a les recomanacions i explicacions de la guia (vegeu annex 1).
- Avaluació més exhaustiva del procés i els resultats de temes/recomanacions específics d'especial rellevància en la pràctica assistencial oncològica, com per exemple l'avaluació de la implantació de la recomanació de l'OCG relativa a la realització del gangli sentinella.

---

## 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 cada un 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 els 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 a arribar a un consens 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, i en funció de la seva rellevància, s'han afegit dues tasques addicionals. En primer lloc, s'ha comprovat el grau d'acord sobre la recomanació que 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 dona suport a la intervenció, amb l'assignació d'una categoria dins d'una classificació segons la qualitat, obtinguda per consens entre dos experts.

Així, cada una d'aquestes recomanacions seleccionades s'esmenten en els algorismes amb el valor referit al grau de consens dins del grup de treball i, habitualment, s'afegeix una crida a un text en què se sintetitza breument l'evidència. S'hi ha afegit el resultat de l'avaluació de la qualitat de l'evidència obtinguda per dos experts de manera independent i consensuada per aquests. A continuació, es descriuen el procés i les categories de les classificacions del grau de consens i de la qualitat de l'evidència. La classificació del grau de consens s'ha elaborat tenint en compte les propostes actuals del National Cancer Institute ([www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)), la National Comprehensive Cancer Network, NCCN ([www.nccn.org/](http://www.nccn.org/)), l'NHS Scotland ([www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines](http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines)), l'Institute for Clinical Systems Improvement, ICSI ([www.icsi.org](http://www.icsi.org)) i la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer ([www.fnclcc.fr/](http://www.fnclcc.fr/)).

## Taula 1. Classificació del grau de consens

---

<b>Categoria E</b>	Estàndard. Quan tot el grup de treball està d'acord a considerar recomanable la intervenció que es planteja en el context concret de l'algorisme.
<b>Categoria OC</b>	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.
<b>Categoria O</b>	Opció. Quan hi ha discrepàncies significatives sobre si la intervenció és recomanable i la majoria del grup de treball no ha arribat a un consens.

---

### 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).

Atesa la multiplicitat d'escala de gradació de l'evidència existents i pel fet de no haver-hi un acord unànim en l'establiment d'una de referència, hem optat per seguir el model indicat pel National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)(2) que és un dels més emprats per avaluar la qualitat dels estudis. En conseqüència, els instruments utilitzats han estat l'escala SIGN (taula 2) per avaluar estudis amb intervencions terapèutiques i l'escala OXFORD (taula 3) per a estudis amb intervencions de tipus diagnòstic (vegeu a continuació).

A vegades, el grup de treball no ha identificat cap tipus d'evidència respecte d'algun aspecte clínic important que ha emfatitzat i que és considerat bona pràctica clínica (PBP).

### Taula 2. Escala SIGN per a estudis d'intervenció

1++	Metaanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats (ACA) o ACA amb risc molt baix de biaix
1+	Metaanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb risc baix de biaix
1-	Metaanàlisis, revisions sistemàtiques o ACA amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de cas-control Estudis de cohorts o de cas-control amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de cas-control ben realitzats amb risc baix de biaix i amb probabilitat moderada d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de cas-control amb risc alt de biaix i amb risc significatiu de relació no causal
3	Estudis no analítics com informes de casos o sèries de casos
4	Opinió d'experts

**Taula 3. Escala OXFORD per a estudis de diagnòstic**

Ia	Revisió sistemàtica d'estudis de nivell 1
Ib	Estudis de nivell 1
II	Estudis de nivell 2 i revisions sistemàtiques d'estudis de nivell 2
III	Estudis de nivell 3 i revisions sistemàtiques d'estudis de nivell 3
IV	Opinió d'experts
Nivell 1	Comparació emmascarada del test amb estàndard de referència validada en una mostra adequada de pacients
Nivell 2	Només presenta un dels criteris següents: La població no és representativa L'estàndard de referència és inadequat La comparació entre el test i la referència no és emmascarada Estudi de cas-control
Nivell 3	Presenta dos o més dels criteris anteriors

### Revisió

El darrer esborrany de l'OncoGuia s'ha remès a la Fundació Privada Lliga Catalana d'Ajuda Oncològica ONCOLLIGA, per una banda, i al GRUP ÀGATA (Associació Catalana de Dones Afectades de Càncer de Mama), per altra banda, que han revisat la darrera versió de l'OncoGuia. Els seus suggeriments i aportacions s'han considerat en la versió definitiva.

L'AATRM ha dut a terme la revisió externa de la qualitat d'aquesta guia mitjançant l'instrument AGREE, la qual cosa no significa necessàriament un assentiment amb el contingut final, que, en tot cas, és atribuïble als seus autors.

### Limitacions del mètode utilitzat

#### *Classificació del grau de consens*

Generalment, 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 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 era 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, a vegades 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. D'altra banda, s'ha centrat en l'eficàcia, 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). Generalment 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 grau més o menys elevat de consens sobre la recomanació de cada una de les intervencions. En el futur, es valorarà si val la pena incorporar formalment alguna d'aquestes qüestions, o totes, 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; aquesta proposta s'ha sotmès a discussió, s'ha modificat quan ha calgut, 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 d'altres casos s'ha fet una cerca sistemàtica de la literatura.

---

## **FONTS D'INFORMACIÓ CONSULTADES**

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

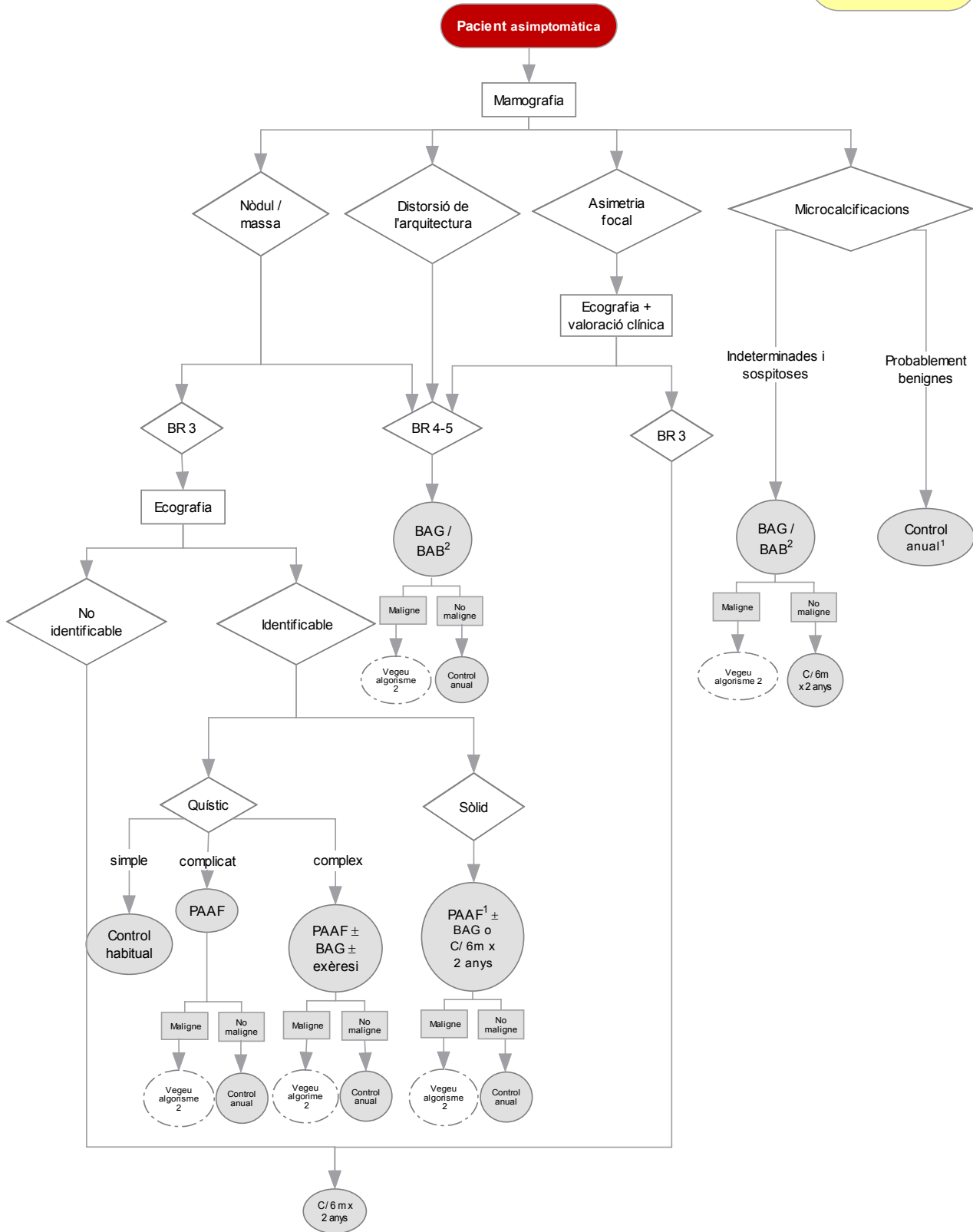


## PART II. ONCOGUIA DE MAMA

### ALGORISMES

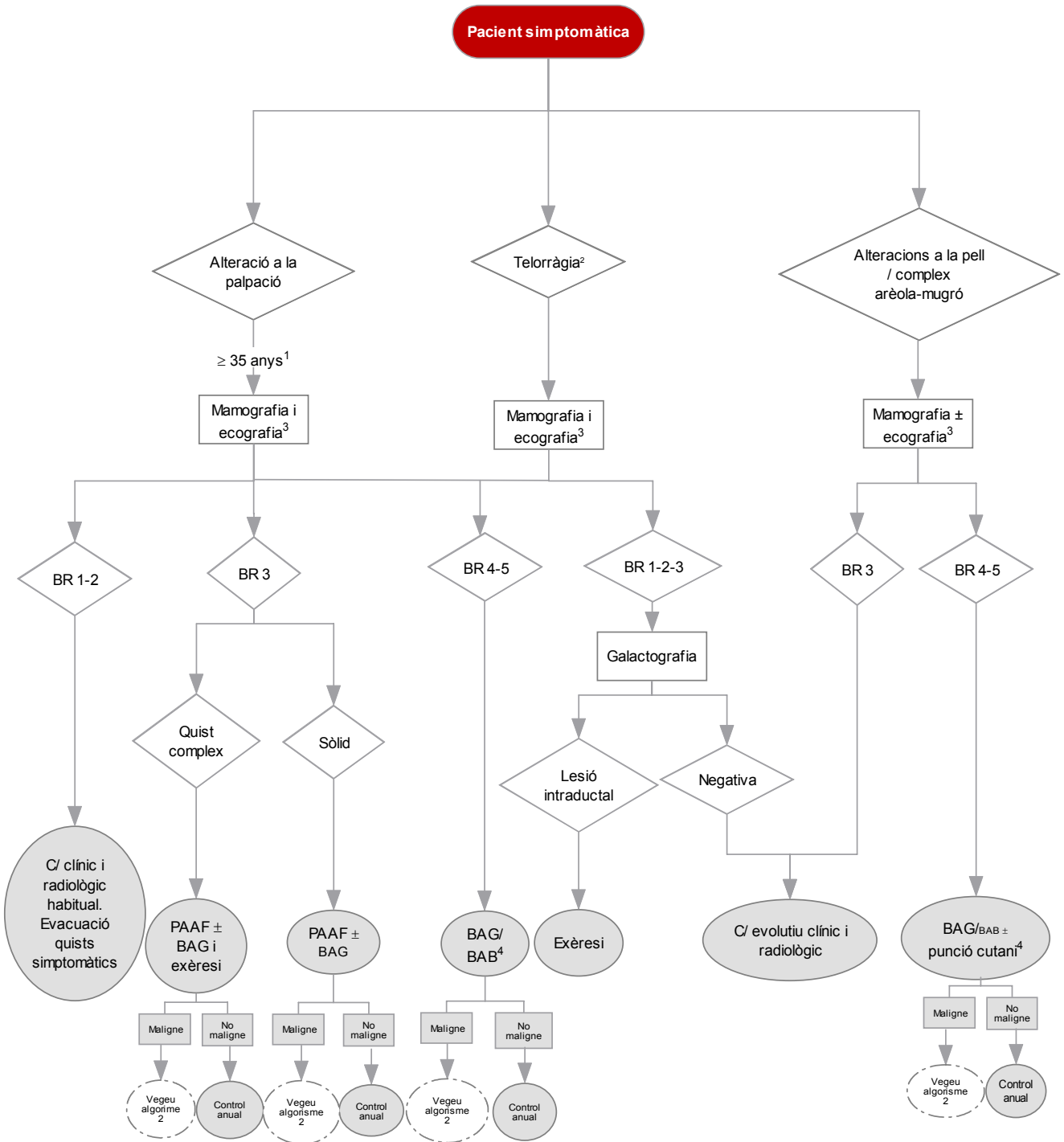
#### ALGORISME 1A. VALORACIÓ INICIAL DEL CÀNCER DE MAMA

MODIFICAT



1 Valorar estudi citohistològic segons antecedents personals, familiars i situació clínica.

2 En cas de resultat no concordant entre la sospita radiològica i el resultat histològic, es repetirà l'estudi histològic i es valorarà la pràctica de ressonància magnètica.



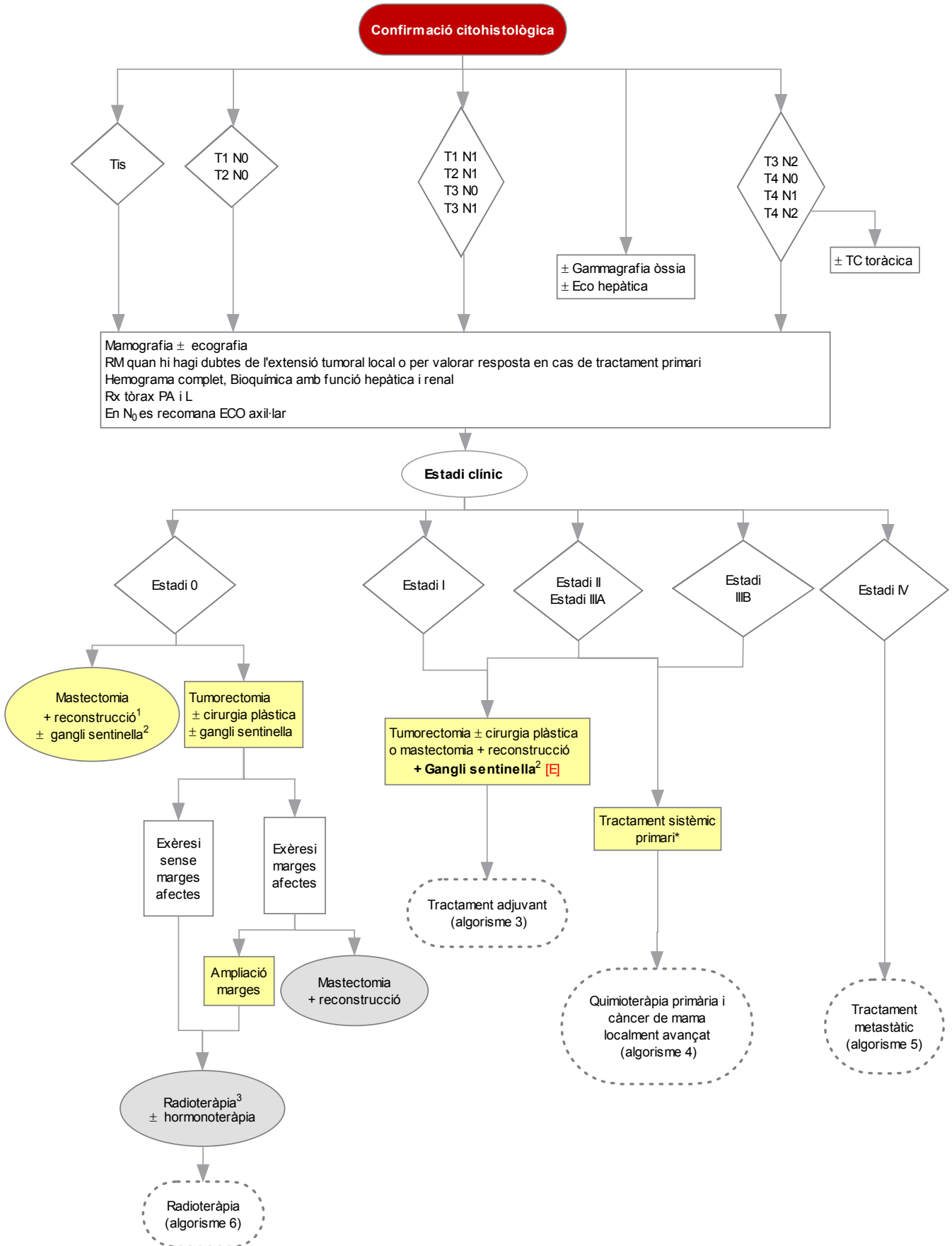
1 < 35 anys. Ecografia inicial. BR 1-2, c/ habitual; BR 3, c/ 6m o PAAF; BR 4-5, incloure mamografia.

2 Telorràgia amb criteris d'estudi.

3 En tots els casos es valorarà el grau de sospita clínica i la necessitat d'estudis complementaris (estudi citohistològic o ressonància magnètica) si les proves d'imatge habitual són negatives.

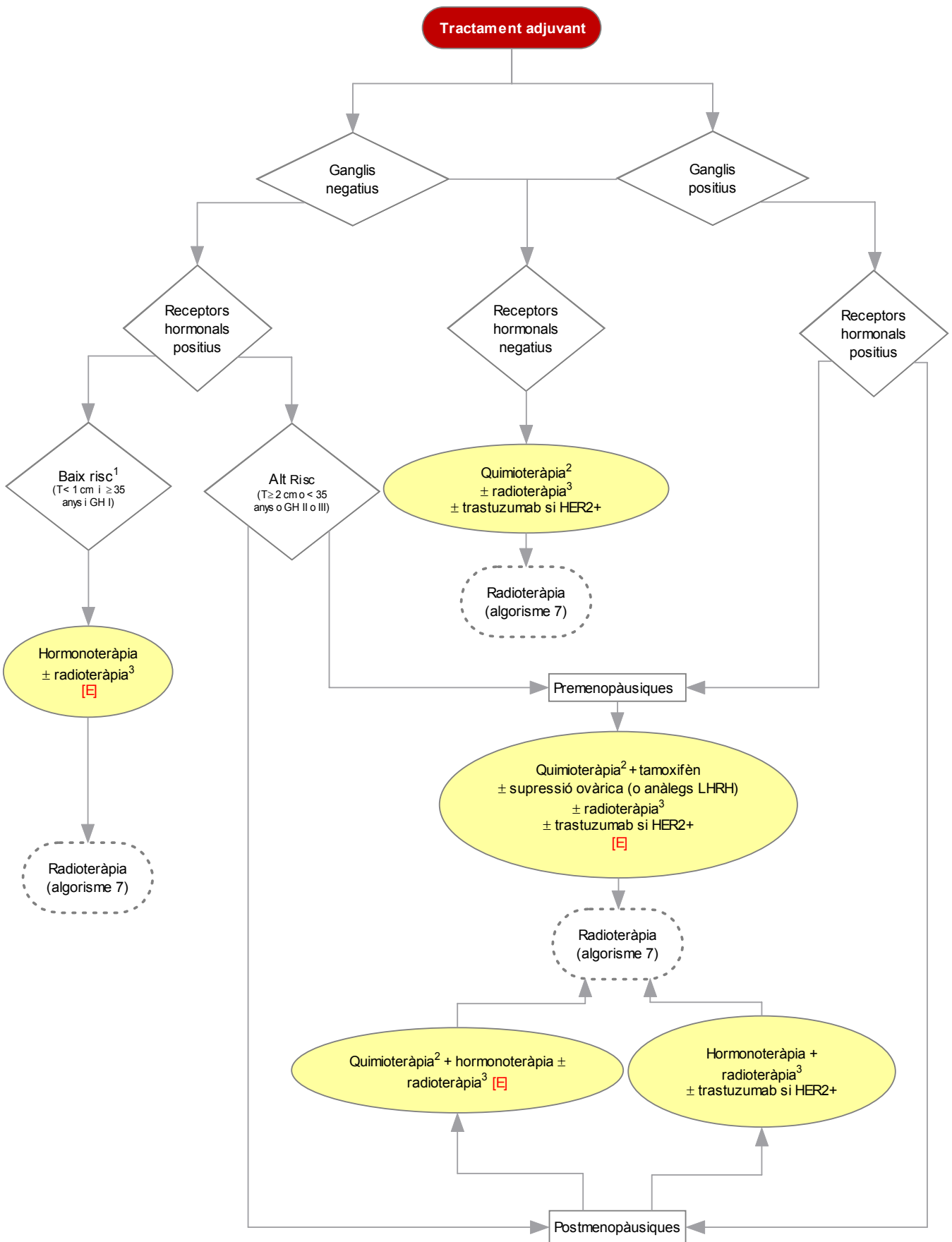
4 En cas de resultat no concordant entre la sospita clinicoradiològica i el resultat histològic, es repetirà l'estudi histològic i es valorarà la pràctica de ressonància magnètica.

**ALGORISME 2. ESTADIATGE I TRACTAMENT DEL CÀNCER DE MAMA**

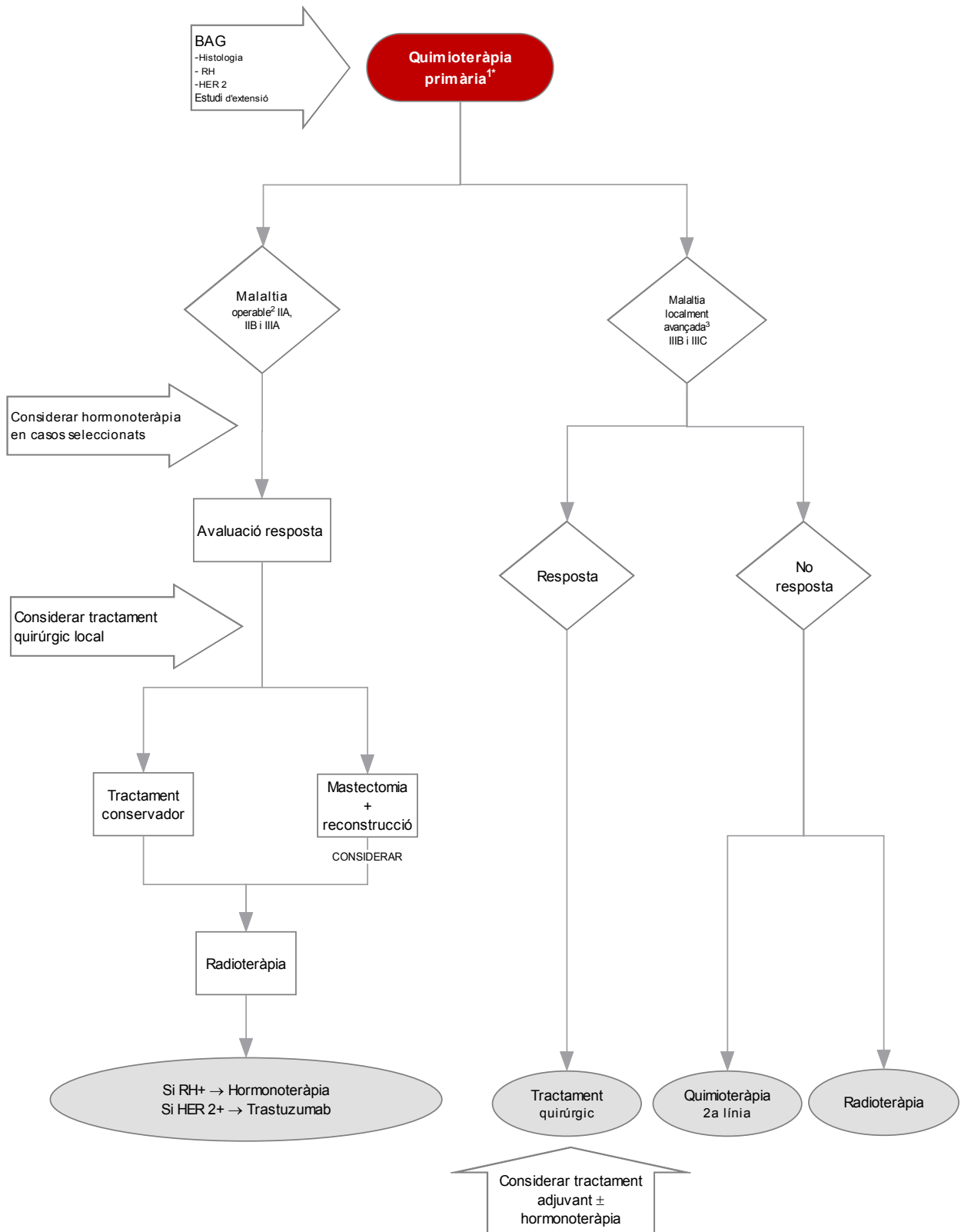


1 Preferentment immediata.  
 2 Vegeu text amb criteris d'indicació.  
 3 Vegeu guia de radioteràpia.  
 \* Es pot considerar la realització del gangli sentinella previ al tractament sistèmic primari en règim d'assaig clínic aleatoritzat.

**ALGORISME 3. TRACTAMENT ADJUVANT**



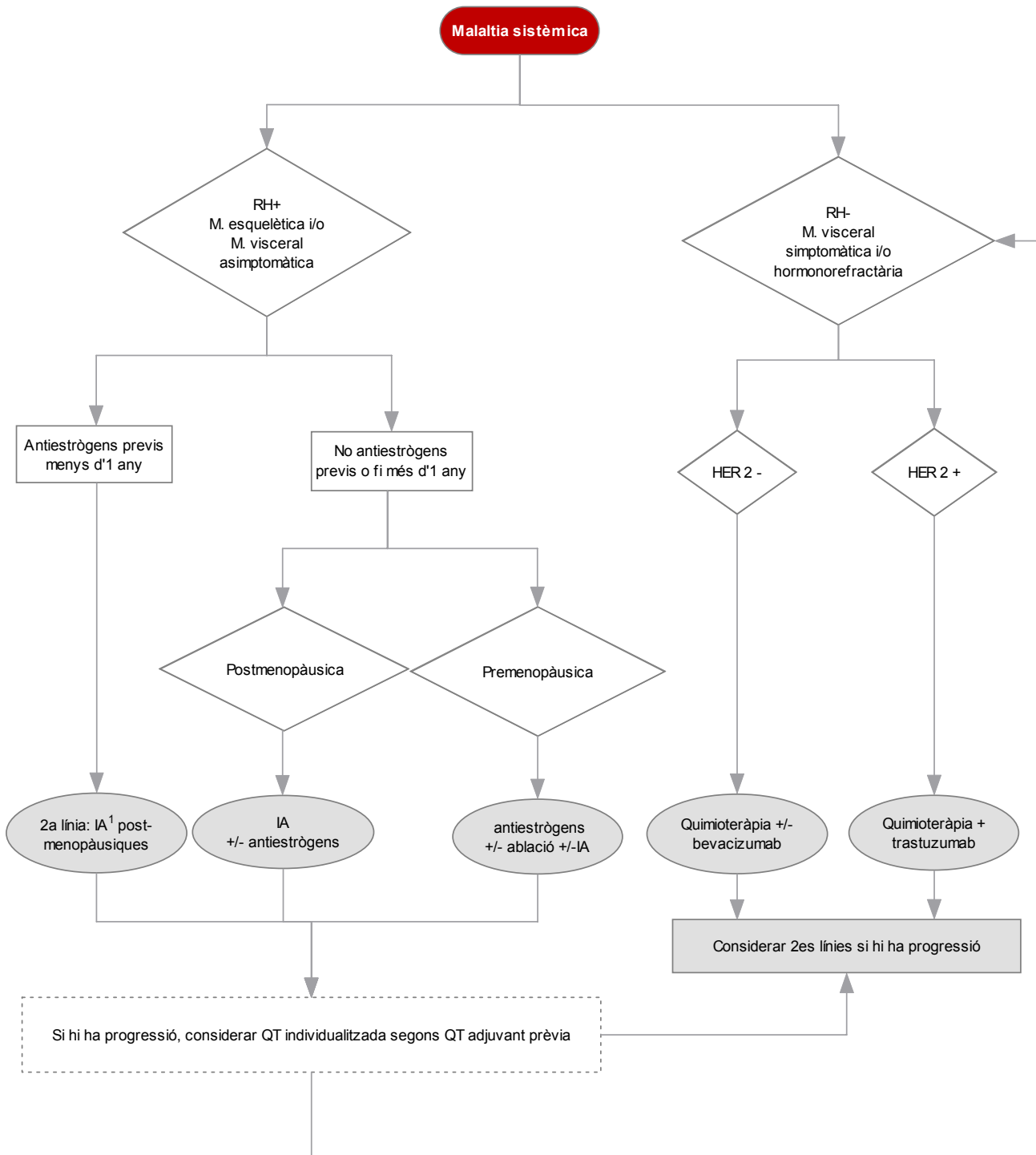
<sup>1</sup> Els tumors papil·lar, colòide i tubular de tipus pur seran considerats de risc baix.  
<sup>2</sup> Vegeu text quimioteràpia.  
<sup>3</sup> Vegeu text radioteràpia.



1 Tipus de quimioteràpia (vegeu text): preferentment seqüencial A-T (8 cicles) o combinació A-T (6 cicles).  
 2 Objectiu: tractament conservador.  
 3 Objectiu: operabilitat.  
 \*Es pot considerar la realització del gangli sentinella previ al tractament sistemàtic primari en règim d'assaig clínic aleatoritzat.

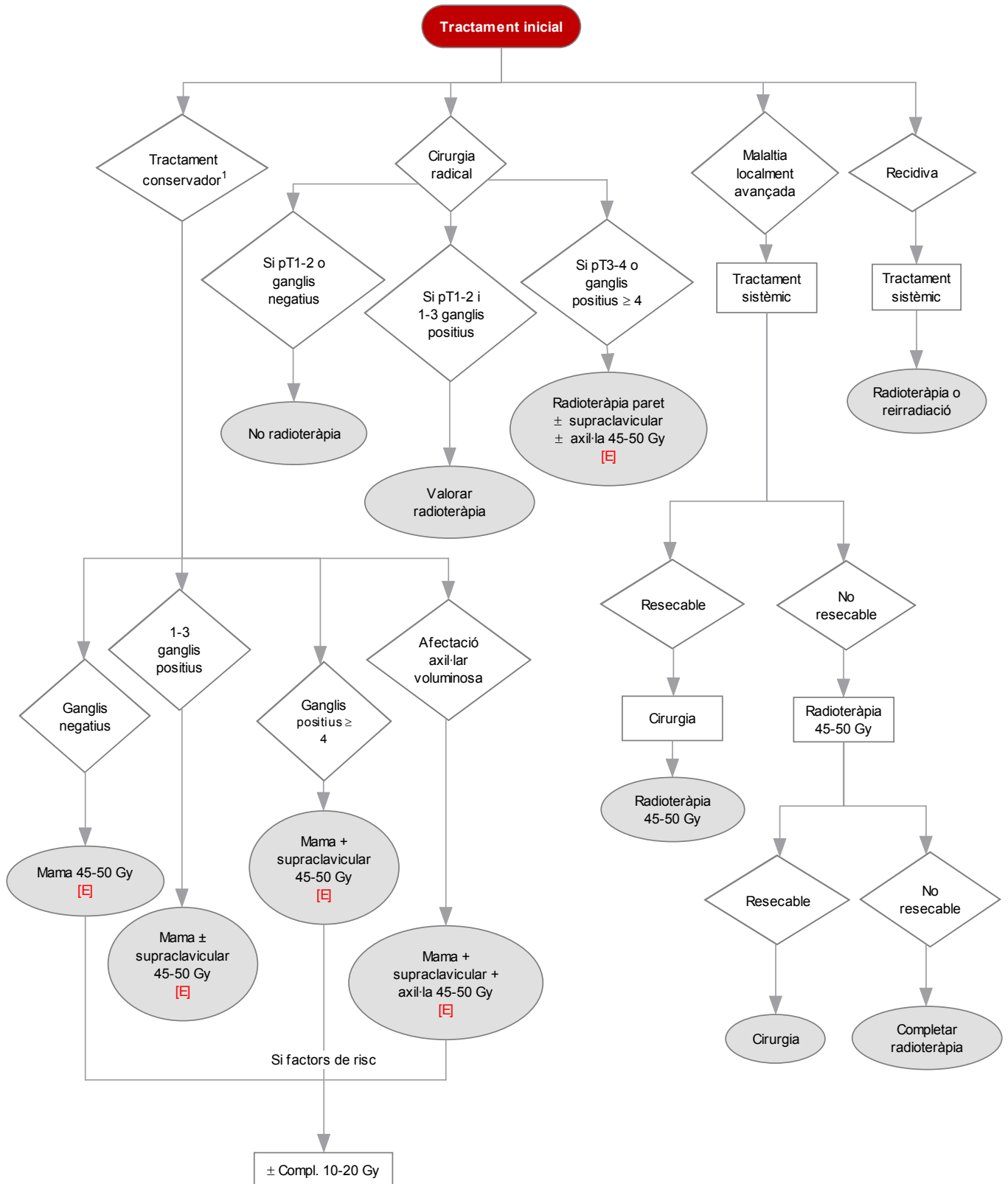
ALGORISME 5. CÀNCER DE MAMA ESTADI METASTÀTIC

MODIFICAT



1 Inhibidors de l'aromatassa

**ALGORISME 6. RADIOTERÀPIA DE CÀNCER DE MAMA**



<sup>1</sup> En el cas de gangli sentinella (+) a la cadena mamària interna, s'ha de valorar irradiar aquesta cadena.

## INTRODUCCIÓ I EPIDEMIOLOGIA

El càncer de mama és la neoplàsia més freqüent entre les dones i representa el 30% de tots els càncers. A Catalunya, l'any 2002, la taxa bruta d'incidència va ser de 116,5/100.000 dones i la taxa ajustada per edat a la població estàndard mundial va ser de 70,9/100.000 dones. És la principal causa de mort per càncer en les dones; va experimentar un increment fins al període 1991-1992, seguit d'una disminució fins a l'actualitat: la taxa ajustada de mortalitat va passar de 17,8 casos/100.000 dones el 1985 a 18,8 el 1995 i va disminuir fins a 15,3 casos/100.000 dones el 2002. 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. La supervivència de càncer de mama als 5 anys ha experimentat un increment significatiu del 75,9% en el període 1990-1994 i del 80,9% en el període 1995-1999.(3-5)

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 i un 20% dels nous casos de càncer de mama presentaran agregació familiar i que entre un 5 i un 10% poden estar relacionats amb l'herència de predisposició genètica. El descobriment de gens relacionats amb el càncer ha permès identificar els individus portadors d'una predisposició hereditària al càncer, individualitzar-ne el risc, promoure conductes de prevenció i fer un cribratge individualitzat a fi d'aconseguir una detecció precoç. (6-8)

## CONDUCTA DAVANT DE LA SOSPITA DE CÀNCER

L'objectiu fonamental és disposar del diagnòstic anatomopatològic de la lesió abans d'iniciar qualsevol opció terapèutica.

Es recomana que l'estudi de pacients amb sospita de càncer de mama inclogui les següents valoracions: valoració clínica, estudi d'imatge i diagnòstic citohistològic. [E]

Existeix evidència que aquestes tres valoracions ("triple test") permeten, en conjunt, una precisió diagnòstica més elevada. (9) [III], [SIGN](10)

### A. Valoració clínica

La valoració clínica és important, no solament quan hi ha signes clínics com a primera manifestació del tumor, si no també en pacients *a priori* asimptomàtiques, amb sospita radiològica de càncer de mama.

La valoració clínica ha de tenir en compte els següents punts:(11)

- ▬ Factors de risc de càncer de mama (personals, incloent els ginecoobstètrics, hereditaris, familiars).
- ▬ Valoració dels antecedents patològics i malalties concomitants que poden influir en els tractaments que cal seguir. (12;13)
- ▬ Estudi de les característiques clíniques del tumor: grandària, relació entre la mida del tumor i la mida del pit, temps d'evolució, localització, infiltració d'estructures veïnes, multicentricitat i presència d'adenopaties.
- ▬ Realització de la correcta estadificació de la malaltia.



## B. Estudi d'imatge

L'estudi d'imatge s'inicia amb una mamografia estàndard bilateral. **[E]**

Es complementa amb projeccions addicionals, ecografia o altres proves d'imatge, si el cas ho requereix. (14-17) **[III]**, **[ACR]**(18)

La valoració de la lesió ha d'incloure els paràmetres següents:

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

Amb l'objectiu d'estandarditzar la terminologia dels informes mamogràfics utilitzarem el BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*). **[ACR]**(18) Es valora la lesió en sis categories i s'aconsella la conducta que cal seguir:

**Taula 1. Categories BI-RADS**

	Mamografia	Conducta que cal seguir
1	Negativa, mamografia sense troballes, normal	control habitual
2	Benigna. Troballes benignes	control habitual
3	Probablement benigna	control al cap de 6 mesos*
4	Sospita de carcinoma	realitzar estudi citohistològic de la lesió
5	Altament suggestiva de carcinoma	realitzar estudi citohistològic de la lesió
6	Diagnòstic citohistològic realitzat amb resultat compatible amb carcinoma	

\*Es pot realitzar un estudi citohistològic si la pacient no pot seguir el control, està ansiosa o presenta un risc incrementat per a carcinoma de mama.

Quan la lesió que s'ha d'estudiar és palpable, s'ha de realitzar l'exploració radiològica abans de cap punció diagnòstica per no modificar les característiques morfològiques del tumor (hematoma). **[E]**

Les exploracions radiològiques que s'han de realitzar són una mamografia i una ecografia. (19-21) **[II]** **[ACR]**

En pacients menors de 35 anys amb lesions palpables, s'aconsella iniciar l'estudi radiològic amb ecografia. **[E]**

En pacients menors de 35 anys, tenint en compte la baixa incidència de càncer, una menor sensibilitat de la mamografia per detectar lesions malignes i un risc incrementat de desenvolupar lesions malignes per la radiació, diferents autors i societats científiques com l'ACR recomanen iniciar l'estudi radiològic amb ecografia. En cas necessari, es pot afegir l'estudi amb mamografia. (21-23) **[III]** **[ACR]**

En els casos amb telorràgia susceptible d'estudi (secreció uniorifical, unilateral i espontània), es pren una mostra citològica de la secreció, per empremta, i es realitza l'estudi radiològic amb mamografia, ecografia i galactografia del conducte afectat. (24;25) **[II]**

## C. Estudi citohistològic

[ESMO](26), [SIGN](10)

L'estudi cito-histològic té com a objectiu la caracterització tissular de la lesió, amb l'obtenció d'una mostra cel·lular mitjançant punció amb agulla fina (PAAF), o histològica per biòpsia percutània amb agulla gruixuda (BAG) o biòpsia assistida per buit (BAB). [E]

La BAG té més sensibilitat i especificitat que la PAAF en el diagnòstic de lesions mamàries. No obstant això, la PAAF en mans de citopatòlegs experts, el baix cost del procediment, el diagnòstic ràpid i atès el fet que és una valoració més dins del triple test, és una eina vàlida per al diagnòstic.

La BAB proporciona més sensibilitat i especificitat que les altres tècniques per microcalcificacions i distorsions del parènquima.

La PAAF es complementa amb BAG/BAB si la mostra és inadequada, si hi ha discordança en les valoracions del triple test, sospita de carcinoma *in situ*, presentacions en forma de microcalcificacions i distorsions del parènquima i quan sigui necessària la valoració de factors pronòstics tissulars per establir el tractament. (27-29)

Com a mètode de guia per a l'obtenció de la mostra s'utilitza, preferentment, l'ecografia en les lesions que siguin visibles per mitjà d'aquesta tècnica.

La BAG/BAB guiada per estereotàxia s'utilitza en les lesions que no es visualitzen ecogràficament, com les microcalcificacions i alguns nòduls i distorsions.

La ressonància magnètica com a mètode de guia es reserva per a les lesions només visibles per mitjà d'aquesta tècnica. (30)

### Valoració de l'axil·la

L'estat axil·lar en el moment del diagnòstic de càncer de mama té un important valor pronòstic i pot condicionar l'actitud terapèutica inicial. (31-33)

La primera valoració s'ha de realitzar per palpació sistemàtica i minuciosa.

L'examen ecogràfic de l'axil·la ipsilateral a la lesió mamària es realitza en tots els casos de diagnòstic de carcinoma infiltrant i carcinoma *in situ* extensos, que constitueix una tècnica més en l'algorisme diagnòstic de les pacients amb sospita de càncer de mama. [PBP] [E]

Si es palpa una adenopatia, cal efectuar una ecografia axil·lar i practicar una PAAF guiada per tècniques d'imatge. (34)

Si la PAAF és negativa i la pacient és candidata a gangli sentinella, es procedeix a aquesta tècnica per l'estadiatge ganglionar. (35;36)

## D. 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 reserva 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) i l'HER2 (immunohistoquímica i hibridació *in situ* sobre material en extensions o en bloc cel·lular), entre altres. (37-39)

L'informe citològic s'ha d'incloure dins dels grups següents:

- No valorable/material insuficient per a diagnòstic
- Benigne
- Atípies
- Suggeriu 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 HER2 (CB-11, Herceptest, FISH, CISH), l'amplificació i la detecció de topoisomerasa II, i la sobreexpressió de Bcl-2. (40-47) [ASCO](42) [ACR](41)

L'informe histològic (vegeu annex) s'ha d'incloure 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 de 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 hiperce·llularitat estromal, cicatrius radials, alteracions columnars i lesions mucocele-like).
- Lesions proliferatives atípiques (necessitat de biòpsia quirúrgica posterior consensuada, llevat d'algunes 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.

## VALORACIÓ PRETERAPÈUTICA I ESTADIATGE

L'exploració física és fonamental a l'hora de determinar l'estadi de la malaltia. [PBP]

En primer lloc, i pel que fa al tumor primari, cal procedir a la inspecció detallada de la pell de la mama per avaluar la presència d'afectació cutània. [E]

L'estudi radiològic de la mama mitjançant una mamografia, una ecografia i, segons disponibilitat del centre, una ressonància magnètica ajudarà a valorar la localització, el volum i l'extensió del tumor. A més, permet estudiar la presència de lesions multicèntriques.

### Indicacions de RMN en l'estudi preoperatori de pacients diagnosticades de càncer de mama

Existeix controvèrsia a la literatura sobre les indicacions de la RMN a pacients diagnosticades de càncer de mama. La controvèrsia és deguda als avantatges i desavantatges que té la prova. Entre els avantatges destaquen:

- Sensibilitat molt alta, propera al 100% (48) [II]
- Millor definició de la mida tumoral que la mamografia i l'ecografia, que sovint l'infravaloren en tumoracions de més de 2 cm (49;50) [II]
- Detecció de focus de carcinoma ipsilaterals no visibles amb altres tècniques entre el 10 i 30% de les pacients (51-53) [II]
- Millor definició de la presència de component intraductal que la mamografia (54;55) [III]

- Detecció de malaltia contralateral entre el 5 i el 24% de pacients diagnosticades de càncer de mama (56-58), no visible en altres exploracions (mamografia i ecografia) en el 75% dels casos (59) [II] [EUSOBI]

D'altra banda, els desavantatges que presenta la RMN són:

- La baixa especificitat (segurament és el desavantatge més important), que comporta una alta taxa de falsos positius (53;60;61) [II][NCCN](60)
- La possibilitat d'excedir-se en el tractament quirúrgic de les malalties, en tant que existeix la possibilitat que focus detectats només per RMN puguin ser controlats només amb la radioteràpia que es fa sobre la mama després d'un tractament conservador (62) [III]
- L'alt cost de la tècnica (62;63)
- La falta de disponibilitat a molts centres de la tècnica per fer biòpsies dirigides per RMN
- L'absència d'estudis aleatoritzats que demostrin una millora en el període lliure de malaltia o de la supervivència global pel fet de fer sistemàticament una RMN quan se'ls diagnostica un càncer de mama (59)

A l'espera de la publicació d'estudis aleatoritzats que situïn el paper de la RMN en pacients diagnosticades de càncer de mama, la conclusió actual seria, revisant la literatura existent, la següent:

És recomanable fer una RMN preoperatòria a pacients diagnosticades de càncer de mama sempre que es disposi de la possibilitat de biòpsia dirigida per RMN després de la prova. (59;62;64) [E]

No està justificat canviar l'estratègia quirúrgica inicial si els focus sospitosos per RMN no han pogut ser confirmats histològicament, [II] [E] [EUSOBI](59), [NCCN](60), [FNCLCC](65)

Es recomana fer una RMN preoperatòria a pacients diagnosticades de càncer de mama en els casos en què el diagnòstic mamogràfic sigui difícil i que incloguin les següents situacions [E]:

- Mames denses (59;60) [II]
- Diagnòstic de carcinoma lobel·lar invasiu (59;66) [III]
- Malaltia de Paget del mugró (60;65) [IV]
- Adenopaties axil·lars positives per carcinoma, sense malaltia visible amb les tècniques de diagnòstic habituals (59;60;64) [II]

L'estudi d'extensió comprèn totes aquelles proves complementàries necessàries per descartar malaltia metastàtica. El risc de trobar malaltia metastàtica d'entrada va en funció de la grandària tumoral (T) i de l'afectació ganglionar (N). Així, tumors de grandària < 20 mm sense afectació ganglionar tenen una baixa probabilitat de presentar malaltia metastàtica d'entrada i no és 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 les taules 2 i 3). (67;68) [AJCC], [UICC]

Així doncs, a tots els estadiatsges s'hauria de demanar una analítica preoperatòria que inclogués ALT, AST, gamma-GT i fosfatases alcalines. [NCCN](60)

A partir de l'estadi IIA estaria justificada la pràctica d'una radiografia simple de tòrax (frontal i perfil), una ecografia hepàtica i una gammagrafia òssia, independentment del resultat de l'analítica. [NCCN](60)

Als estadis 0 i I, aquestes proves es demanarien només en cas de clínica o alteració analítica que suggerissin metastasi.

**Taula 2. Definicions del TNM en el càncer de mama**

TUMOR PRIMARI (T)	
Tx	Tumor primari que no pot ser avaluat
T0	Sense prova de tumor primari
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma ductal <i>in situ</i> , carcinoma lobel·lar <i>in situ</i> o malaltia de Paget del mugró sense tumor associat. [Nota: la malaltia de Paget associada a un tumor es classifica d'acord amb la mida del tumor.]
T1	Tumor de 2,0 cm o menys en la seva dimensió més gran
T1mic	Microinvasió 0,1 cm o menys en la seva dimensió més gran
T1a	Tumor de més de 0,1 cm però no més de 0,5 cm en la seva dimensió més gran
T1b	Tumor de més de 0,5 cm però no més d'1,0 cm en la seva dimensió més gran
T1c	Tumor de més d'1,0 cm però no més de 2,0 cm en la seva dimensió més gran
T2	Tumor de més de 2,0 cm però no més de 5,0 cm en la seva dimensió més gran
T3	Tumor de més de 5,0 cm en la seva dimensió més gran
T4	Tumor de qualsevol mida amb extensió directa a: a) paret toràctica o b) pell, només com es descriu més endavant
T4a	Extensió a paret toràctica, 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 metastasi en els ganglis limfàtics regionals
N1	Metàstasi en el/s gangli/s limfàtic/s axil·lar mòbil 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 metastasis 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 regió mamària interna ipsilateral per imatge i en absència de metastasis clíniques en els ganglis limfàtics axil·lars
N3	Metàstasi en els ganglis limfàtics infraclaviculars ipsilaterals amb afectació o sense dels ganglis limfàtics axil·lars, o en els ganglis de la regió mamària interna ipsilateral per imatge i en presència de metastasis clíniques en els ganglis limfàtics axil·lars; o metàstasi en els ganglis limfàtics supraclaviculars ipsilaterals amb afectació o sense dels ganglis limfàtics axil·lars o de la regió 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 cadena mamària interna ipsilaterals amb afectació dels ganglis limfàtics axil·lars
N3c	Metàstasi en els ganglis limfàtics supraclaviculars ipsilaterals
CLASSIFICACIÓ ANATOMOPATOLÒGICA (pN)	
pNx	Ganglis limfàtics regionals que no puguin ser avaluats (p. ex., prèviament resecats, o no resecats per estudi patològic)
pN0	Sense metastasi en els ganglis limfàtics regionals per la histologia, sense examen addicional per cèl·lules tumorals aïllades (CTA)
pN0 <sub>(y-)</sub>	Sense metastasi en els ganglis limfàtics regionals per la histologia, immunohistoquímica negativa
pN0 <sub>(y+)</sub>	Sense metastasi en els ganglis limfàtics regionals per la histologia, immunohistoquímica positiva, sense un clúster de CTA més gran de 0,2 mm
pN0 <sub>(mol-)</sub>	Sense metastasi en els ganglis limfàtics regionals per la histologia, troballes moleculars negatives (TI-PCR)
pN0 <sub>(mol+)</sub>	Sense metastasi en els ganglis limfàtics regionals per la histologia, troballes moleculars positives (TI-PCR)
pN1	Metàstasi entre 1 i 3 ganglis limfàtics axil·lars, i/o en els ganglis de la regió mamària interna amb malaltia microscòpica detectada per biòpsia del gangli sentinella, però no per imatge
pN1mi	Micrometàstasi (més gran de 0,2 mm, però cap més gran de 2,0 mm)
pN1a	Metàstasi en 1 a 3 ganglis limfàtics axil·lars
pN1b	Metàstasi en els ganglis de la cadena mamària interna amb malaltia microscòpica detectada per biòpsia del gangli sentinella però no per imatge
pN1c	Metàstasi entre 1 i 3 ganglis limfàtics axil·lars, i en els ganglis de la regió mamària interna amb malaltia microscòpica detectada per biòpsia del gangli sentinella però no per imatge
pN2	Metàstasi entre 4 i 9 ganglis limfàtics axil·lars o en els ganglis de la regió mamària interna per imatge en absència de metastasi en els ganglis limfàtics axil·lars
pN2a	Metàstasi entre 4 i 9 ganglis limfàtics axil·lars (com a mínim un dipòsit tumoral més gran de 2,0 mm)
pN2b	Metàstasi en els ganglis de la cadena mamària interna per imatge en absència de metastasi en els ganglis limfàtics axil·lars
pN3	Metàstasi en 10 ganglis limfàtics axil·lars o més, o en els ganglis limfàtics infraclaviculars, o en els ganglis de la regió mamària interna ipsilateral per imatge i en presència d'una metàstasi o més d'una en els ganglis limfàtics axil·lars, o en més de 3 ganglis limfàtics axil·lars amb metastasis microscòpiques clínicament negatives en els ganglis de la regió mamària interna, o metastasis en els ganglis limfàtics supraclaviculars ipsilaterals
pN3a	Metàstasi en 10 ganglis limfàtics axil·lars o més (com a mínim un dipòsit tumoral més gran de 2,0 mm) o metàstasi en els ganglis limfàtics infraclaviculars
pN3b	Metàstasi en els ganglis de la regió mamària interna ipsilateral per imatge i en presència d'una metàstasi o més en els ganglis limfàtics axil·lars, o en més de 3 ganglis limfàtics axil·lars amb metastasis microscòpiques detectades pel gangli sentinella, però clínicament negatives en els ganglis de la regió mamària interna
pN3c	Metàstasi en els ganglis limfàtics supraclaviculars ipsilaterals
Metàstasi a distància (M)	
Mx	Metàstasi a distància que no poden ser avaluades
M0	Sense metastasi 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 als ganglis axil·lars i a la resta d'òrgans.

### Carcinoma *in situ*

- **Carcinoma lobel·lar**

La recomanació és l'exèresi de la lesió i el seguiment de la pacient. [E]

El carcinoma lobel·lar *in situ* es considera actualment no només un marcador de risc de desenvolupar un càncer de mama (a qualsevol quadrant i a ambdues mames, independentment d'on s'hagi identificat la lesió) sinó que també es considera una lesió preneoplàstica. El risc global de desenvolupar càncer de mama és d'un 21% als 15 anys, tant en forma de carcinoma lobel·lar infiltrant com ductal infiltrant, però les histologies dels carcinomes infiltrants són de bon pronòstic i, per això, és excepcional que ocasionin la mort. [SIGN](10)

Una opció que cal tenir en compte és l'administració de tamoxifèn durant un període de 5 anys. [E]

Hi ha evidència que ha demostrat que l'administració de tamoxifèn podria reduir el risc de desenvolupar lesions malignes en pacients amb factors de risc. La disminució el risc s'ha estimat entre un 44 i un 56% segons grups d'edat i factors de risc. (69) [1+]

- **Carcinoma ductal**

El grup d'experts recomana exèresi de la lesió i radioteràpia. [E]

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, i això és a causa de l'increment de la utilització de la mamografia i la posada en funcionament de programes de cribatge. [SIGN](10)

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 significativament quan la radioteràpia s'afegeix a la tumorectomia. [SIGN](10)

El factor de pronòstic més important de recidiva local és el marge lliure de resecció. Així, es considera que marges envaïts estan lligats a un alt percentatge de recidiva. La recidiva en el 50% dels casos és en forma de carcinoma intraductal, el qual no ha d'afectar el pronòstic de la pacient; però en l'altre 50%, la recidiva és en forma de carcinoma infiltrant.

En el cas de malaltia extensa, s'aconsella mastectomia més reconstrucció o tumorectomia amb tècniques de cirurgia plàstica més radioteràpia. [E]

La radioteràpia associada a l'exèresi local redueix el nombre de recidives invasives i no invasives a la mama ipsilateral. (70) [1+]

Es recomana l'estudi de l'aixella mitjançant gangli sentinella en els casos de carcinoma *in situ* extensos (més de 4 cm) i/o d'alt grau. [E]

Per concepte, la dissecció axil·lar no està indicada en el carcinoma *in situ*, atès que una lesió intraluminal no pot haver envaït l'espai limfàtic. Tot i així, al voltant d'un 5% de ganglis axil·lars tenen metàstasi per carcinoma en els carcinomes *in situ* de mama, segurament a causa de focus d'infiltració no detectats a l'estudi anatomopatològic. Està per tant justificat l'estudi de l'aixella mitjançant gangli sentinella en els casos de carcinoma *in situ* extensos (més de 4 cm) i/o d'alt grau, on les probabilitats d'afectació axil·lar són les més altes (vegeu dissecció del gangli sentinella).

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 en pacients amb sobreexpressió o ampliació de HER. (69;71) Aquesta decisió s'ha de prendre d'acord amb la pacient i se n'ha de valorar el risc i els beneficis 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'obté amb un marge de seguretat de, com a mínim, 1 mm (microscòpic).

El grup d'experts recomana el tractament conservador als tumors menors de 50 mm sempre que el volum del pit faci previsible que el tractament quirúrgic desembocarà en un bon resultat quirúrgic. [E]

Els resultats a llarg termini demostren que no hi ha diferències en supervivència global fins a 20 anys de seguiment. La recidiva local sembla ser més alta en el

grup de tractament conservador, encara que els autors d'una metaanàlisi expliquen la possibilitat de factors de confusió. (72-76) [1++]

## 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, i busca 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. (77;78). 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 de la supervivència o del control local de la malaltia, se n'ha limitat la indicació 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, es pot plantejar la reconstrucció immediata amb l'objectiu de disminuir l'impacte psicològic.

Aquestes situacions són representades per tumors que afecten un volum molt important de la glàndula mamària, bé sigui per la relació entre la grandària del tumor i el volum de la mama, 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 afectació del complex arèola-mugró.

Els mètodes de reconstrucció més utilitzats són el penjall del múscul recte abdominal (TRAM), els expandors mamaris, el penjall del múscul dorsal ample i els penjalls microquirúrgics de vasos perforants (DIEP)(79).

Si es preveu tractament amb radioteràpia, cal esmentar que els expandors provoquen dificultats tècniques per a la realització d'aquesta teràpia.

### 3.2. Reconstrucció mamària diferida

Aquesta possibilitat s'ha d'oferir a tota pacient que ha estat sotmesa a una mastectomia. [E]
---

[NCCN], [SIGN](10)

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, fins a 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 (80-82)

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. (83-96)

La dissecció del gangli sentinella, que té un elevat valor predictiu negatiu, es troba indicada en tumors de fins a 3 cm, amb certs criteris d'exclusió (cirurgia axil·lar o mamària recents, radioteràpia o quimioteràpia prèvies, multicentricitat i multifocalitat tumoral, segons el consens espanyol de Salamanca i València (2001) i el de Philadelphia, als EUA (2001), i l'han de dur a terme equips multidisciplinaris instruïts adequadament i amb resultats contrastats. (97-105) Aquesta opció depèn de la possibilitat de tenir a l'abast un centre de medicina nuclear o no tenir-la. Tanmateix, una solució pot ser la creació d'equips "itinerants", integrats per professionals validats actualment, que serviren 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 limfadenectomia. La taxa de falsos negatius en centres amb experiència se situa per sota del 5%, i encara s'ha de 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. (92;106-109)

Es recomana realitzar la tècnica del gangli sentinella en pacients amb carcinomes infiltrants de fins a 3 cm de diàmetre [E].

En la reunió de consens sobre la biòpsia selectiva del gangli sentinella en el càncer de mama, realitzada a Múrcia el 24 de novembre del 2006 i presentada sota els auspicis de la *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria*, a Madrid, el 2 de març d'enguany, es van acceptar els següents criteris per a la realització de l'esmentada tècnica:

##### **Criteris d'indicació de la biòpsia selectiva del gangli sentinella**

- 1) Carcinomes infiltrants de fins a 3 cm de diàmetre (*acceptable* en pacients T2 amb axil·la negativa (clínica i ecogràficament amb punció amb agulla fina o sense).
- 2) En tumors multifocals és possible i en els multicèntrics és *acceptable*, encara que amb evidència limitada.
- 3) En casos de tumor intraductal extens (> 4 cm) i/o d'alt grau i/o amb comedonecrosis i/o s'hagin de tractar amb mastectomia.
- 4) En el càncer de mama de l'home es pot aplicar seguint les mateixes indicacions que en la dona.
- 5) La realització d'una biòpsia escissiona prèvia *no contraindica* la realització de la tècnica sempre que no hi hagi criteris d'exclusió i es realitzi abans d'un mes.

6) És acceptable, amb bon nivell d'evidència, prèviament al tractament sistèmic primari amb finalitat de rescat per a cirurgia conservadora.

#### **criteris d'exclusió o contraindicació de la biòpsia selectiva del gangli sentinella**

- 1) Verificació preoperatòria d'afectació ganglionar mitjançant proves d'imatge (ecografia) i, com a mínim, citologia compatible amb metàstasis als ganglis limfàtics sospitosos.
- 2) Existència de cirurgia i/o radioteràpia prèvia.
- 3) Carcinoma inflamatori.
- 4) NO està indicada abans de teràpia sistèmica primària en el carcinoma localment avançat amb intenció terapèutica, ni després de teràpia sistèmica primària, excepte en el cas d'assaig clínic específic per a l'estudi i la validació de la tècnica.
- 5) NO existeixen proves per recomanar la tècnica en dones gestants.
- 6) NO existeixen proves per recomanar la tècnica en casos de cirurgia plàstica prèvia d'augment o reducció mamària.
- 7) NO existeixen proves per recomanar de nou la tècnica en el cas de cirurgia conservadora prèvia amb gangli sentinella.

#### **4.2. Dissecció axil·lar**

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

- 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. [PBP]

Segons diverses GPC nacionals de càncer de mama no hi ha consens en la manera de tractar l'axil·la en les pacients amb càncer de mama. La guia NCCN (60) considera que la dissecció axil·lar és una opció, a l'espera de dades que demostrin un impacte en la supervivència, al contrari del grup SIGN (10), que recomana aquesta tècnica.

#### **• Tractament sistèmic**

##### **1. Tractament sistèmic primari**

L'administració de quimioteràpia primària ha demostrat beneficis en els estadis II, IIIA i IIIB i es considera una opció vàlida. [OC]

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: (110-112)

1. Els tractaments sistèmics primaris permeten incrementar el percentatge de tractament quirúrgic conservador. [1+]
2. No hi ha diferències quant a supervivència lliure de malaltia i supervivència general entre la quimioteràpia primària i la quimioteràpia adjuvant. [1+]

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 hi 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 inclou seqüències o combinacions d'antraciclins i taxans. En les malalties postmenopàusiques i amb tumors amb receptors hormonals positius, el tractament primari amb hormonoteràpia ha demostrat que no empitjora la supervivència i, en canvi, sí que augmenta la taxa de cirurgia conservadora. (113-117) [1+] [CCO]

En els casos de sobreexpressió o ampliació de HER2, diferents estudis en fase 2 han demostrat un increment de l'activitat antitumoral de trastuzumab administrat en combinació o en seqüència amb quimioteràpia. (118;119) [1++]

El tractament indicat després valorar la resposta al tractament primari amb quimioteràpia o hormonoteràpia és la cirurgia. El tipus de cirurgia, tumorectomia enfront de mastectomia, es valora de manera 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. 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 resecat el segment mamari senyalitzat prèviament amb un tutor metàl·lic. En els casos de multifocalitat, es podrà practicar un tractament conservador quan els tumors siguin pròxims i el resultat estètic previst sigui bo; no és així en els casos de multicentricitat, en els quals es recomana la mastectomia amb reconstrucció.

## 2. Tractament del carcinoma de mama localment avançat

En pacients amb carcinoma de mama localment avançat, el tractament amb quimioteràpia és la indicació obligada [E].

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 o seqüència basada en antraciclins i taxans. (117) [CCO]

En els casos de sobreexpressió o ampliació de HER2, diferents estudis en fase 2 han demostrat un increment de l'activitat antitumoral de trastuzumab administrat en combinació o en seqüència amb quimioteràpia. (118;119)

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'indica depèn de la situació del tumor després dels tractaments quimioteràpics. (120) 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, s'ha de valorar la necessitat d'una segona línia abans de la intervenció quirúrgica. Es recomana administrar-la abans del tractament quirúrgic per poder valorar la resposta a aquesta segona línia, i a continuació es procedeix al tractament quirúrgic. En finalitzar els tractaments quimioteràpics s'inicia la radioteràpia. Es procedeix a la irradiació per garantir el control local de la malaltia. (121)

Les pacients amb tumors amb receptors hormonals positius, una vegada finalitzada la quimioteràpia, han de seguir tractament seqüencial amb tamoxifèn i inhibidors d'aromatasa o bé inhibidors d'aromatasa d'inici o després de 2/3 anys de tamoxifèn fins a 5 anys. [E]

### 3. Tractament sistèmic adjuvant

Es recomana el tractament sistèmic adjuvant en pacients amb càncer de mama. [E]

Diversos estudis aleatoritzats i metaanàlisis han demostrat concloentment el benefici dels tractaments sistèmics en la supervivència de les pacients amb càncer de mama. [E]

Aquest benefici s'ha demostrat tant als tumors amb ganglis positius [1+] com als tumors amb ganglis negatius. [1+]

D'aquests estudis, es poden obtenir diverses conclusions. Respecte de l'administració de quimioteràpia adjuvant: (122-125)

- ↪ L'administració de poliquimioteràpia és superior a la monoteràpia.
- ↪ La durada òptima de la quimioteràpia s'ha d'adaptar al tipus d'esquema escollit.
- ↪ Els règims amb antraciclins són lleugerament més actius que el CMF.
- Les combinacions i/o seqüències antraciclins-taxans tenen una indicació ben definida en casos de ganglis positius. Encara se n'ha de concretar la definició d'indicació en casos de ganglis negatius.(126)
- ↪ Les dosis d'antraciclins utilitzades no provoquen una excessiva toxicitat cardíaca a llarg termini.
- ↪ No hi ha proves sobre el benefici de la quimioteràpia a alta dosi en el càncer de mama.
- ↪ Existeix poca informació sobre els beneficis de la quimioteràpia adjuvant en les pacients de més de 70 anys.
- ↪ S'ha demostrat que als tumors amb receptors hormonals positius, l'addició d'hormonoteràpia, una vegada finalitzada la quimioteràpia, beneficia la supervivència global. (93;123) [1+]

En pacients amb tumors amb receptors hormonals positius s'aconsella tractament d'hormonoteràpia després de la quimioteràpia. [E]

- ↪ El tractament de quimioteràpia recomanat considera les alternatives següents de manera estàndard:

*Combinacions que no contenen trastuzumab:*

- FAC: 5-fluorouracil, doxorubicina i ciclofosfamida (127-129)
- CAF: ciclofosfamida, doxorubicina i 5-fluorouracil (130)
- FEC: 5-fluorouracil, epirubicina i ciclofosfamida (131)
- AC: doxorubicina i ciclofosfamida (125)
- AC seguit de paclitaxel (132;133)
- EC: epirubicina i ciclofosfamida (134)
- TAC: docetaxel, doxorubicina i ciclofosfamida (135)
- A seguit de CMF: doxorubicina seguit de ciclofosfamida, metotrexat i 5-fluorouracil (136)
- E seguit de CMF: epirubicina seguit de ciclofosfamida, metotrexat i 5-fluorouracil (137)
- CMF: ciclofosfamida, metotrexat i 5-fluorouracil (138)
- AC amb dosi intensificada seguit de paclitaxel (138)
- A-T-C amb dosi intensificada: doxorubicina seguit de paclitaxel i seguit de

- ciclofosfamida (138)
- FEC seguit de docetaxel(139)
- TC: docetaxel i ciclofosfamida (140)

*Combinacions que contenen trastuzumab:*

- AC seguit de paclitaxel amb trastuzumab (141)
- Docetaxel i trastuzumab seguits per FEC (142)
- TCH: docetaxel, carboplatí, trastuzumab (143)
- Combinacions aprovades de quimioteràpia per almenys 4 cicles seguides de trastuzumab (144)
- AC seguit de docetaxel amb trastuzumab (142)

↪ Cal iniciar el tractament sistèmic preferentment en un interval inferior a les 6 setmanes després de la cirurgia. [E]

Respecte de l'administració d'hormonoteràpia adjuvant: (145-150)

- ↪ La decisió d'administració d'hormonoteràpia es pren quan hi ha 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 es fa per immunohistoquímica. Es consideren positius quan siguin iguals o superiors al 10%.
- ↪ El tamoxifèn ha estat el fàrmac més comunament utilitzat en l'hormonoteràpia adjuvant. Els inhibidors d'aromatasa (anastrozol, exemestà i letrozol), administrats tant d'inici com en seqüència després de tamoxifèn, han demostrat un benefici superior en reducció de risc de recaiguda respecte al tamoxifèn en dones postmenopàusiques amb tumors hormonodependents. (116) [CCO]
- ↪ L'ablació ovàrica produeix beneficis semblants a esquemes de quimioteràpia sense antraciclins en pacients premenopàusiques. Tanmateix, no hi ha proves que l'associació de quimioteràpia i ablació ovàrica produeixi més beneficis. La combinació de diversos tractaments hormonals no ha estat prou estudiada en situació d'adjuvència.
- ↪ La durada del tractament amb tamoxifèn ha de ser de 5 anys.
- ↪ El tractament hormonal aconsellat té en compte les opcions següents:
  - En les pacients premenopàusiques es poden utilitzar les següents alternatives de manera estàndard:
    - Tamoxifèn: 20 mg/dia durant 5 anys
    - Ablació ovàrica temporal amb anàlegs LH-RH administrats durant 2 anys ± tamoxifèn durant 5 anys
    - Ablació ovàrica definitiva amb tècniques d'irradiació pelviana o quirúrgica
  - En les pacients postmenopàusiques es poden utilitzar les següents opcions:

Tamoxifèn: 20 mg/dia durant 3 o 5 anys, però seguit d'un inhibidor d'aromatasa entre 2 i 5 anys (exemestà, letrozol, anastrozol)

Anastrozol o letrozol durant 5 anys (151-153)

En les pacients que segueixen quimioteràpia, el tractament hormonal s'inicia quan aquesta finalitza. 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, inhibidors d'aromatasa tal i com s'ha especificat prèviament.

En pacients amb tumors que sobreexpressen o tenen amplificació de HER es recomana tractament amb trastuzumab a més de la quimioteràpia. [E]

En els casos en què els tumors sobreexpressen o tenen amplificació de HER2, l'addició de trastuzumab redueix significativament el risc de recaiguda i de mortalitat. El benefici demostrat és selectiu, de moment, sobre les dones que han rebut quimioteràpia adjuvant. (141;142;144) [1+]

El temps aconsellat d'administració de trastuzumab és d'un any, però els resultats, encara pendents, dels estudis en fase III, determinaran si esquemes de diferent durada milloren el benefici. (141;142;144)

## Radioteràpia

Es recomana tractament amb radioteràpia complementària a la cirurgia conservadora en totes les pacients, i després de cirurgia radical en les de mal pronòstic local. [E]

Diversos estudis han demostrat que la radioteràpia complementària a la cirurgia redueix la taxa de recaiguda a la mama i a les àrees ganglionars, i millora la supervivència. (154-156) [2++][ASCO](157)

La radioteràpia complementària s'ha d'iniciar en els sis mesos posteriors al tractament quirúrgic. (158;159) [2++]

En cas de no-administració de quimioteràpia adjuvant, la radioteràpia es pot iniciar a partir dels 15 dies de la cirurgia i es recomana fer-ho abans de 2 mesos. (160;161)

En cas d'administració de tractament sistèmic, depèn del tipus d'esquema emprat:

▸ Esquemes amb antraciclins: s'inicia a les 2-4 setmanes del darrer cicle amb antraciclins. Es pot valorar excepcionalment la concomitància. (162-164) [2++]

▸ Esquemes sense antraciclins: es pot fer concomitantment. (165;166) [2++]

En cas de realitzar-se després de la quimioteràpia primària, la radioteràpia s'ha de basar en l'estadi de pitjor pronòstic: TN inicial (clínic) o pTN postquirúrgic (patològic). [E] [PBP]

En cas de fer-se després de la cirurgia reparadora, la radioteràpia s'ha de realitzar seguint les mateixes indicacions que en el tractament quirúrgic previ, conservador o radical i, en general, no s'ha d'administrar sobreimpressió per la dificultat de localitzar el lliat quirúrgic (excepte que s'hagi marcat). Es considera una contraindicació absoluta en l'embaràs i contraindicacions relatives la irradiació prèvia i les malalties autoimmunes o del col·lagen. (167)

### 1. Carcinoma ductal *in situ*

Es recomana radioteràpia de mama (45-50 Gy) de manera estàndard després del tractament quirúrgic conservador. (168) [2++]

Es pot administrar una sobreimpressió en els casos de marges insuficients o edat inferior a 45 anys. (169-171) [2++]

En cas de tractament quirúrgic radical, no es recomana radioteràpia, però en presència de marges insuficients es pot valorar radioteràpia de paret toràcica. (45-50 Gy) [PBP]

## 2. Carcinoma lobel·lar *in situ*

Atès que el risc de recidiva local del carcinoma lobel·lar *in situ* és mínim, no es recomana radioteràpia. [E] (172) [2++]

## 3. Carcinoma microinfiltrant i infiltrant

En relació amb la radioteràpia dels tumors infiltrants de mama complementària a la cirurgia, s'haurien de considerar una sèrie de volums:

▸ **Mama:** en cas de tractament quirúrgic conservador, s'aconsella radioteràpia de mama. (45-50 Gy) [1++] També està indicada en les pacients amb tumors avançats i que no siguin resecables després de la quimioteràpia neoadjuvant. (45-54 Gy)

▸ **Sobreimpressió del llit quirúrgic:** es recomana sobreimpressió del llit quirúrgic (10-26 Gy) a les pacients amb una edat inferior als 60 anys si els marges són insuficients (< 1 mm) o hi ha un extens component intraductal.

▸ **Sobreimpressió del tumor:** es recomana sobreimpressió del tumor (20-35 Gy) a les pacients inoperables.

▸ **Paret toràcica:** en el cas de tractament quirúrgic radical, es recomana radioteràpia de paret toràcica (45-50 Gy) de manera estàndard en cas de T3 o T4, afectació de 4 ganglis o més, o marges insuficients. En aquest darrer cas, es recomana sobreimpressió radioteràpica del llit quirúrgic (10-20 Gy). Si la pacient té d'1 a 3 ganglis positius, s'ha de valorar individualment la radioteràpia de paret toràcica (45-50 Gy).

▸ **Regió supraclavicular:** es recomana radioteràpia (45-50 Gy) en cas d'afectació de 4 ganglis axil·lars o més i absència de limfadenectomia axil·lar sense estudi del gangli sentinella. En cas d'afectació d'1 a 3 ganglis o limfadenectomia insuficient s'ha de valorar individualment la radioteràpia. (173-175) En cas d'afectació de ganglis supraclaviculars s'ha de procedir a irradiar-los i es valora una sobreimpressió (10-30 Gy).

▸ **Regió axil·lar:** només es recomana radioteràpia de la regió axil·lar (45-50 Gy) en cas de malaltia voluminosa (percentatge de ganglis afectats igual o superior al 75% o gangli afectat superior a 1,5 cm) o persistent, o en el supòsit que no s'hagi realitzat la limfadenectomia axil·lar o aquesta sigui insuficient, sense estudi del gangli sentinella.

▸ **Regió mamària interna:** s'ha de valorar radioteràpia (45-50 Gy) en cas d'afectació ganglionar en aquest nivell o en estadis localment avançats.

Notes:

Es pot considerar l'hipofraccionament en les pacients amb edat avançada o amb comorbiditat important. (176)

La irradiació parcial de la mama només es considera en el marc de l'assaig clínic. [NCCN](60)

## TRACTAMENT DE LA MALALTIA METASTÀTICA: ESTADI IV

La presència de metàstasi en el moment del diagnòstic del càncer de mama és un fenomen poc freqüent; esdevé en menys d'un 5% de tots els casos. No obstant això, la disseminació més enllà de la glàndula mamària es pot manifestar al cap d'uns anys després del primer diagnòstic i tractament del tumor primari tot i haver-se administrat un tractament complementari. L'evolució de la malaltia sistèmica és molt variable, des d'alguns casos en què la supervivència és molt

curta (de pocs mesos), fins als casos en què el curs de la malaltia és molt lent, pràcticament sense símptomes i l'expectativa de vida és més llarga. En termes generals, la supervivència mitjana se situa al voltant dels 24-36 mesos des del moment en què es diagnostica, i són molt rares les possibilitats de guarició, tot i que cal reconèixer que hi ha una petita fracció de pacients amb una excel·lent resposta al tractament i una absència de progressió de la malaltia que es perllonga molts anys, i aleshores la seva supervivència resulta ser pràcticament similar a la població de dones de la mateixa edat sense una neoplàsia. (177)

Els objectius que persegueix el tractament de la malaltia escampada són la pal·liació dels símptomes, la prolongació del temps fins a la progressió de la malaltia i, si és possible, millorar la supervivència.

Les diferents modalitats terapèutiques com és ara l'hormonoteràpia, la quimioteràpia, el tractament dirigit a diana, la indicació de radioteràpia o el tractament amb bifosfonats pretenen assolir aquests objectius, però la manera de combinar-les depèn de les característiques de la pacient i de la malaltia.

Existeix un conjunt de variables que condicionen la resposta al tractament que són: a) els criteris d'hormonosensibilitat (definida per l'expressió dels receptors hormonals, la resposta prèvia a un tractament hormonal); b) la sobreexpressió o amplificació del gen HER2; c) l'interval lliure de malaltia; d) l'extensió i localització de les metàstasis; e) l'edat de la pacient, i f) el tipus de tractament administrat prèviament, sia de manera complementària, sia en la malaltia disseminada i, en el darrer cas, de la resposta obtinguda.

### Tractament hormonal

El tractament hormonal es pot emprar en les dones que tenen un tumor amb criteris d'hormonosensibilitat, amb afectació visceral mínima, o bé amb afectació de teixits tous i/o ossis. La tolerància a aquest tipus de teràpia acostuma a ser bona i les possibilitats de resposta ronden el 50-60%, amb una mitjana de resposta al voltant d'un any. (177) En les pacients en que s'observa una resposta de prou durada, és possible observar una resposta a una segona línia i fins i tot a una tercera.

En les dones premenopàusiques el tractament recomanat és l'ablació ovàrica o bé l'administració d'anàlegs LHRH juntament amb tamoxifèn. **[E]**

Fa uns anys una metaanàlisi que va incloure pocs estudis i un relatiu nombre de malaltes va mostrar que s'obtenia més benefici en l'associació dels anàlegs i tamoxifèn. (149) **[1+]** Malgrat tot, no existeix un estudi comparatiu entre anàlegs LHRH combinat amb tamoxifèn enfront de tamoxifèn en monoteràpia. Si bé no existeix prou evidència derivada d'estudis aleatoritzats en pacients premenopàusiques, algunes guies han proposat la utilització d'una combinació d'anàlegs LHRH i inhibidors de l'aromatasa.

En dones postmenopàusiques amb càncer metastàtic hormonosensible es recomana tractament de primera línia amb inhibidors de l'aromatasa de tercera generació. **[E]**

En les dones postmenopàusiques els inhibidors de l'aromatasa de tercera generació (en especial letrozol exemestà) han mostrat ser superiors al tamoxifèn en el tractament de primera línia del càncer metastàtic hormonosensible. (152;178;179) **[1+]**

En les dones postmenopàusiques que presenten una progressió de la malaltia



en curs d'un antiestrogen, l'administració de fulvestrant ha mostrat tenir una eficàcia comparable a la de l'anastrozol. (180;181) [1+] Per aquesta raó, se l'ha proposat com a alternativa de tractament de segona línia, tot i que existeix una menor evidència de l'activitat d'aquest quan hi ha hagut progressió de la neoplàsia en curs dels inhibidors de l'aromatasa.

En les malalties que presenten símptomes greus o metàstasi de ràpida evolució, o bé després de la progressió a dues-tres línies d'hormonoteràpia es recomana la utilització de quimioteràpia. [E]  
[NCCN](60)

### Tractament sistèmic

Les pacients amb tumors no hormonosenibles o que presenten les característiques de més agressivitat esmentades prèviament, es beneficien de rebre tractament amb quimioteràpia. [E]

En el plantejament del tractament citostàtic cal diferenciar les pacients en què els seus tumors presenten sobreexpressió del gen HER2 respecte de les que no el tenen. En aquesta darrera situació (HER2 negatiu), existeixen diferents esquemes de tractament que han mostrat tenir activitat en el tractament de primera línia. La combinació de diferents citostàtics ha demostrat tenir un índex de resposta més elevat, un temps lliure de progressió en comparació amb l'administració d'un sol fàrmac. Una metaanàlisi publicada fa uns anys va corroborar aquest aspecte i alhora va detectar que la utilització d'antraciclins comportava un increment de l'activitat antitumoral. (182) [1+] La major part dels estudis han mostrat un benefici de la combinació de les antraciclins i taxans en comparació amb la monoteràpia amb antraciclins. Per altra banda, almenys un estudi aleatoritzat ha mostrat un increment del índex de resposta amb la combinació sense una traducció en assolir un augment de la probabilitat de supervivència o del temps lliure fins a la fallida del tractament; l'esquema de combinació es va associar amb un risc més elevat de toxicitat. (183) [1+] A més, un estudi aleatoritzat que va comparar l'administració seqüencial d'adriamicina i docetaxel enfront de la combinació d'ambdós medicaments va mostrar que la toxicitat, en especial la medul·lar, era menor en el grup de tractament seqüencial en comparació amb el grup de tractament combinat d'inici, sense que aquest darrer grup presentés més risc de progressió tumoral. (184)

Existeixen diferents esquemes de tractament que han demostrat una clara activitat antitumoral: tal com s'ha fet esment, les combinacions de taxans amb antraciclins, però també són una alternativa les combinacions de taxans amb gemcitabina o amb d'altres citostàtics. (185)

No existeix una evidència clara referent al nombre de cicles de quimioteràpia que cal administrar. La major part d'estudis amb quimioteràpia han plantejat que el tractament fos administrat fins a una evidència de progressió o toxicitat. D'una banda, existeix una certa controvèrsia referent al paper de la quimioteràpia de manteniment. Un estudi italià que va aleatoritzar les pacients que rebien paclitaxel setmanal o observació no va evidenciar diferències significatives en el tractament de manteniment. (186) D'altra banda, un estudi del grup GEICAM va mostrar com l'addició de sis cicles de doxorubicina liposomal pegilada era capaç d'allargar el temps lliure de progressió en 4 mesos respecte del grup que no havia rebut quimioteràpia de manteniment. (187) Això no obstant, no existeix una recomanació clara respecte de la utilització de tractament citostàtic de manteniment. A més, en les pacients amb tumors amb expressió de receptor hormonal, no existeix cap estudi aleatoritzat que demostrï un benefici pel fet d'administrar hormonoteràpia de manteniment en acabar un tractament citostàtic,

tot i que acostuma a ser una pràctica força seguida.

En la progressió de la malaltia després d'haver rebut teràpia de primera línia, se suggereix l'administració d'aquells citostàtics que no s'han emprat en la primera línia. Un estudi aleatoritzat va demostrar el paper de la capecitabina combinada amb docetaxel després de la progressió a la primera línia de quimioteràpia, i es va observar un benefici de la combinació. (188) [1+]

### Tractament en tumors HER2 positiu

En pacients amb tumors que presenten amplificació de l'HER2 es recomana tractament combinat de trastuzumab amb quimioteràpia. [E]

Actualment, per als tumors que presenten amplificació de l'HER2 es disposa de l'anticòs monoclonal anomenat trastuzumab, que ha mostrat tenir un alt nivell d'activitat. Administrat en monoteràpia és possible observar un índex de resposta del 13-20% amb una durada de la resposta de 10 mesos. (189)

Dos estudis aleatoritzats han posat de manifest que la combinació de trastuzumab i quimioteràpia amb antraciclins o taxans assoleix un índex de resposta i un temps lliure de progressió molt superiors en comparació del grup de malalties que no rebien l'anticòs. (190;191)[1+]. Amb tot, la combinació de trastuzumab i antraciclins s'ha associat amb un risc més elevat de cardiotoxicitat. Per aquest motiu, es recomana fer un seguiment periòdic de la funció ventricular i aturar temporalment o definitiva l'administració de l'esmentat anticòs. Per altra banda, tot i que els estudis realitzats l'administració de trastuzumab combinat amb la quimioteràpia es mantenia fins a la progressió de la malaltia. En la pràctica clínica, després d'haver obtingut el màxim efecte de la combinació, es proposa a la pacient seguir el tractament amb trastuzumab en monoteràpia de manteniment.

En el cas d'aparició de progressió de la malaltia una alternativa recomanada, tot i que no té una demostració obtinguda d'estudis clínics aleatoritzats, és introduir un citostàtic diferent com la vinorelbina o la capecitabina, o bé els derivats de platí, entre d'altres. (192) [1+] Malgrat això, un estudi aleatoritzat que va comparar l'administració de lapatinib-capecitabina respecte de la capecitabina sola va mostrar un clar benefici de la combinació, i actualment es considera com el tractament estàndard. (193) [1+]

### Altres tractaments dirigits a diana

Més recentment, s'ha demostrat el paper de la combinació de bevacizumab i paclitaxel setmanal com a tractament de primera línia del càncer de mama disseminat HER2 negatiu i s'ha observat un increment de l'índex de resposta i de la seva durada, tot i que encara no s'han detectat diferències en supervivència. (194) [1+] Igualment, la combinació de docetaxel i bevacizumab també ha mostrat un benefici en comparació de la monoteràpia amb docetaxel, tot i que les diferències són un xic menors en magnitud, la reducció del risc de progressió és més alta en el grup del tractament combinat. (195) Actualment, s'estan desenvolupant diferents estudis aleatoritzats amb fàrmacs adreçats a dianes terapèutiques que permetran poder oferir altres alternatives terapèutiques a les pacients i hi ha la possibilitat de poder oferir un tractament individualitzat segons les característiques biològiques de cada tumor.

## Tractament de determinades localitzacions de la malaltia disseminada

Tal com s'ha expressat anteriorment, el tractament de la malaltia avançada, cal adaptar-lo a la manera com es presenta, a les característiques biològiques del tumor i a l'estat de la malalta. Determinades localitzacions metastàtiques es poden beneficiar de l'administració de radioteràpia pal·liativa en el cas de metàstasis òssies o cerebrals múltiples.

Quan es detecta una lesió metastàtica única, se'n recomana l'extirpació. [E]

Per altra banda, quan només es detecta una lesió metastàtica única se'n recomana l'extirpació per dues raons: en primer lloc, per descartar un segon tumor primari (tal com esdevé en una alta proporció de nòduls pulmonars únics en pacients amb un antecedent de càncer de mama); en segon lloc perquè l'exèresi es pot associar amb un increment del temps lliure de progressió, si bé aquest aspecte només ha pogut ésser demostrat en un estudi aleatoritzat en el cas de la metàstasi cerebral única. En aquest estudi les pacients amb una lesió única cerebral es van aleatoritzar a cirurgia i radioteràpia posterior enfront de la biòpsia i radioteràpia en exclusiva. (196) [1+]

Per últim, en el tractament de les metàstasis òssies, la utilització de bifosfonats, en especial l'àcid zoledrònic, ha demostrat reduir la incidència de les complicacions relacionades amb la progressió de la malaltia òssia, ja que redueix la morbiditat i té un alt rendiment en la pal·liació d'aquestes pacients.

Es recomana l'administració de bifosfonats, en especial l'àcid zoledrònic i/o radioteràpia, en el cas de presentació de metàstasi simptomàtica. [E]

La durada del tractament no està clarament establerta. De fet, algunes guies han recomanat mantenir-ne l'administració fins que l'estat de la malalta no recomani el contrari. No obstant això, la major part dels estudis no perllonguen el tractament més enllà de 2 anys.

De manera individualitzada, es pot considerar l'extirpació del tumor local per evitar complicacions posteriors al creixement local o a distància, sempre que existeixi un control de la malaltia sistèmica.

## 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 una PAAF o biòpsia. En els casos de recurrència local després d'un tractament conservador, s'ha de diferenciar 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 un 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

El tractament es basa en la mastectomia radical modificada (mastectomia junt amb limfadenectomia axil·lar). [E]

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

### **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 ara 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 als ganglis de l'axil·la, supraclaviculars i/o de la regió mamària interna, amb un estudi d'extensió negatiu.

Si la recidiva axil·lar és abordable quirúrgicament, es realitza exèresi seguida de radioteràpia de l'axil·la i de la regió supraclavicular si aquestes zones no han estat irradiades prèviament; en el cas de radioteràpia prèvia s'ha de valorar la reirradiació. En tots els casos, cal valorar el 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 avui 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 (CA15.3 i CEA). (197-199) Aquestes proves només es realitzaran quan la pacient presenti algun símptoma que suggereixi la 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: (200)

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

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Saura RM, Gimeno V, Bañeres J, Blanco C, Colomer R, Serrano P, et al. Desarrollo de indicadores de proceso y resultado y evaluación de la práctica asistencial oncológica. Barcelona: Institut Universitari Avedis Donabedian. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
- (2) National Institute for Health and Clinical Excellence (April 2007) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible a: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk); 2007.
- (3) Izquierdo A, Gispert R, Saladie F, Espinàs JA. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer de mama. *Med Clin Monogr (Barc)* 2008;9(11):50-2.
- (4) Cleries R, Ribes J, Esteban L, Martínez JM, Borrás JM. Time trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann Oncol* 2006; 17(12):1783-91.
- (5) Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(17):1784-92.
- (6) Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1730-6.
- (7) Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277(12):997-1003.
- (8) Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. Breast carcinoma: risk and detection. Philadelphia, PA: Saunders: 1981.
- (9) Morris KT, Pommier RF, Morris A, Schmidt WA, Beagle G, Alexander PW, et al. Usefulness of the triple test score for palpable breast masses; discussion 1012-3. *Arch Surg* 2001;136(9):1008-12.
- (10) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of breast cancer in women; 2005.
- (11) Cady B, Steele GD, Jr., Morrow M, Gardner B, Smith BL, Lee NC, et al. Evaluation of common breast problems: guidance for primary care providers. *CA Cancer J Clin* 1998;48(1):49-63.
- (12) Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1997;79(6):1203-10.
- (13) Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745-51.
- (14) Sickles EA. Practical solutions to common mammographic problems: tailoring the examination. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151(1):31-9.
- (15) Sickles EA, Ominsky SH, Sollitto RA, Galvin HB, Monticciolo DL. Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: methodology and results of 27,114 examinations. *Radiology* 1990;175(2):323-7.

- (16) Di Maggio C. State of the art of current modalities for the diagnosis of breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31 Suppl 1:S56-S69.
- (17) D'Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, Bohm-Velez M, Evans WP, III, Farria DM, et al. Nonpalpable breast masses. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR). URL disponible a: [http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality\\_safety/app\\_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImagingBreastWorkGroup/PalpableBreastMassesDoc3.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonWomensImagingBreastWorkGroup/PalpableBreastMassesDoc3.aspx); 2005.
- (18) American College of Radiology (ACR). ACR BI-RADS® Mammography. 4th Edition. In: ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas. Reston, Va. American College of Radiology; 2003.
- (19) Georgian-Smith D, Taylor KJ, Madjar H, Goldberg B, Merritt CR, Bokobsa J, et al. Sonography of palpable breast cancer. *J Clin Ultrasound* 2000;28(5):211-6.
- (20) Moy L, Slanetz PJ, Moore R, Satija S, Yeh ED, McCarthy KA, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. *Radiology* 2002;225(1):176-81.
- (21) Parikh JR, Evans WP, Bassett L, Berg WA, D'Orsi C, Farria DM, Herman CR, Kaplan SS, Liberman L, Mendelson E, Edge SB, Expert Panel on Women's Imaging - Breast. Palpable breast masses. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2006.
- (22) Bassett LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C. Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age. *Radiology* 1991;180(3):831-5.
- (23) Ciatto S, Bravetti P, Bonardi R, Rosselli dT. The role of mammography in women under 30. *Radiol Med (Torino)* 1990;80(5):676-8.
- (24) Slawson SH, Johnson BA. Ductography: how to and what if? *Radiographics* 2001;21(1):133-50.
- (25) Dinkel HP, Trusen A, Gassel AM, Rominger M, Lourens S, Muller T, et al. Predictive value of galactographic patterns for benign and malignant neoplasms of the breast in patients with nipple discharge. *Br J Radiol* 2000;73(871):706-14.
- (26) Pestalozzi B, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii7-10.
- (27) Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol* 2007;17(2):581-8.
- (28) Rakha EA, Ellis IO. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. *J Clin Pathol* 2007;60(12):1300-6.
- (29) Chaiwun B, Thorner P. Fine needle aspiration for evaluation of breast masses. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(1):48-55.
- (30) Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Liberman L. Imaging breast cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45(1):45-67.
- (31) Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52(9):1551-7.
- (32) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349(9069):1864-7.

- (33) Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26(5):814-9.
- (34) Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(5):1342-8.
- (35) Davis JT, Brill YM, Simmons S, Sachleben BC, Cibull ML, McGrath P, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of clinically negative lymph nodes versus sentinel node mapping in patients at high risk for axillary metastasis. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1545-52.
- (36) Moore A, Hester M, Nam MW, Brill YM, McGrath P, Wright H, et al. Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol* 2008;81(968):630-6.
- (37) National Cancer Institute Committee on Breast Fine Needle Aspiration Biopsy. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. *Breast J* 1997;3:149-68.
- (38) Bozzetti C, Nizzoli R, Guazzi A, Flora M, Bassano C, Crafa P, et al. HER-2/neu amplification detected by fluorescence in situ hybridization in fine needle aspirates from primary breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13(9):1398-403.
- (39) Sneige N. Utility of cytologic specimens in the evaluation of prognostic and predictive factors of breast cancer: current issues and future directions. *Diagn Cytopathol* 2004;30(3):158-65.
- (40) Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994;193(2):359-64.
- (41) Bassett L, Winchester DP, Caplan RB, Dershaw DD, Dowlatshahi K, Evans WP, III, et al. Stereotactic core-needle biopsy of the breast: a report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists. *CA Cancer J Clin* 1997;47(3):171-90.
- (42) Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr., Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1865-78.
- (43) Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 1:S23-S28.
- (44) Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, Caduff R, Varga Z, Bannwart F, et al. Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. *J Clin Oncol* 2001;19(3):645-56.
- (45) Field AS, Chamberlain NL, Tran D, Morey AL. Suggestions for HER-2/neu testing in breast carcinoma, based on a comparison of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridisation. *Pathology* 2001;33(3):278-82.
- (46) Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD. Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 2004;57(9):897-902.
- (47) NHS Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. Core biopsy reporting guidelines. In *Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening*. NHSBSP Publication No. 50. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes ed. 2001; p32-p45.

- (48) Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233(3):830-49.
- (49) Heusinger K, Lohberg C, Lux MP, Papadopoulos T, Imhoff K, Schulz-Wendtland R, et al. Assessment of breast cancer tumor size depends on method, histopathology and tumor size itself. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(1):17-23.
- (50) Dummin LJ, Cox M, Plant L. Prediction of breast tumor size by mammography and sonography--A breast screen experience. *Breast* 2007;16(1):38-46.
- (51) Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003 Aug 1;98(3):468-73.
- (52) Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L, Van Der Auwera JC, Weyler J, Verslegers I, et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004;14(5):809-16.
- (53) Billimoria KY, Cambic A, Hansen NM, Bethke KP. Evaluating the impact of preoperative breast magnetic resonance imaging on the surgical management of newly diagnosed breast cancers. *Arch Surg* 2007;142(5):441-5.
- (54) Ikeda O, Nishimura R, Miyayama H, Yasunaga T, Ozaki Y, Tsuji A, et al. Magnetic resonance evaluation of the presence of an extensive intraductal component in breast cancer. *Acta Radiol* 2004;45(7):721-5.
- (55) Hata T, Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Itoh T, et al. Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. *J Am Coll Surg* 2004;198(2):190-7.
- (56) Lee SG, Orel SG, Woo IJ, Cruz-Jove E, Putt ME, Solin LJ, et al. MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology* 2003;226(3):773-8.
- (57) Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Talele AC, Kopans DB. Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. *Breast J* 2002;8(3):145-8.
- (58) Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(13):1295-303.
- (59) Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18(7):1307-18.
- (60) NCCN Practice Guidelines in Oncology - v.2.2008. *Breast Cancer*; 2008.
- (61) Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):901-10.
- (62) Kuhl C, Kuhn W, Braun M, Schild H. Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: one step forward, two steps back? *Breast* 2007;16 Suppl 2:S34-S44.
- (63) Swayampakula AK, Dillis C, Abraham J. Role of MRI in screening, diagnosis and management of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(5):811-7.
- (64) Orel S. Who should have breast magnetic resonance imaging evaluation? *J Clin Oncol* 2008;26(5):703-11.



- (65) Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommendations pour la pratique clinique: Sain Paul de Vence 2007: "Cancer du Sein". France, 2007.
- (66) Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Smith A, Drew PJ. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging aids the surgical management of invasive lobular breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(1):32-7.
- (67) Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, Sixth Edition. New York, NY. Springer-Verlag; 2002.
- (68) Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the *AJCC Cancer Staging Manual*. *CA Cancer J Clin* 2006;56(1):37-47.
- (69) Fisher B. Highlights from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project studies in the treatment and prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 1999;49(3):159-77.
- (70) Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, 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.
- (71) Rastelli F, Crispino S. Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer. *Tumori* 2008;94(3):370-83.
- (72) Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1558-64.
- (73) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333(22):1456-61.
- (74) Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340(19):1455-61.
- (75) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1574-9.
- (76) Yang SH, Yang KH, Li YP, Zhang YC, He XD, Song AL, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2008;19(6):1039-44.
- (77) Abner AL, Recht A, Vicini FA, Silver B, Hayes D, Come S, et al. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(2):331-8.
- (78) Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, Harris EE, Fox KR, Glick JH, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(4):661-8.
- (79) Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, Allen RJ. Breast reconstruction using perforator flaps. *J Surg Oncol* 2006;94(6):441-54.
- (80) Pinero A, Gimenez J, Merck B, Vazquez C. [Consensus meeting on selective biopsy of the sentinel node in breast cancer. Spanish Society of Senology and Breast Disease]. *Rev Esp Med Nucl* 2007;26(3):176-80.

- (81) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, III, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.
- (82) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-53.
- (83) Bass SS, Lyman GH, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Breast J* 1999;5(5):288-95.
- (84) Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000;88(11):2540-5.
- (85) Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Rosato F, et al. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;74(1):69-74.
- (86) Teng S, Dupont E, McCann C, Wang J, Bolano M, Durand K, et al. Do cytokeratin-positive-only sentinel lymph nodes warrant complete axillary lymph node dissection in patients with invasive breast cancer? *Am Surg* 2000;66(6):574-8.
- (87) Cody HS, III, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001 Jan;8(1):13-9.
- (88) Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):67S-70S.
- (89) Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg* 2001;67(6):513-9.
- (90) Cserni G. The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg* 2001;67(1):86-91.
- (91) de Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39(12):2080-4.
- (92) Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg* 2001;136(6):688-92.
- (93) Eary JF, Mankoff DA, Dunnwald LK, Byrd DR, Anderson BO, Yeung RS, et al. Sentinel lymph node mapping for breast cancer: analysis in a diverse patient group. *Radiology* 1999;213(2):526-9.
- (94) Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2553-9.
- (95) Haigh PI, Hansen NM, Giuliano AE, Edwards GK, Ye W, Glass EC. Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 2000;41(10):1682-8.
- (96) McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2560-6.

- (97) Dupont E, Cox C, Shivers S, Salud C, Nguyen K, Cantor A, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res* 2001;97(1):92-6.
- (98) Cserni G. Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work up. *J Clin Pathol* 1999 Dec;52(12):922-4.
- (99) Cox CE, Bass SS, Boulware D, Ku NK, Berman C, Reintgen DS. Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6(6):553-61.
- (100) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941-6.
- (101) Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126(4):714-20.
- (102) Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(3):608-14.
- (103) Schwartz GF, Guiliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002;8(3):124-38.
- (104) Sociedad Española de Cirugía Oncológica. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 2002;15(2):92-4.
- (105) Reunión Nacional Consenso sobre Ganglio Centinela y Cáncer de Mama. Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Medicina Nuclear y la Sociedad Española de Anatomía Patológica, celebrado en: Salamanca el 5 de Octubre de 2001. [en línea]. [Data d'accés: 9/11/03]. URL disponible a: <http://www.aecirujanos.es/formacion/ganglio.html>; 2001.
- (106) Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000;87(7):920-5.
- (107) Johnson N, Soot L, Nelson J, Franzini MD, 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.
- (108) Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89(11):2187-94.
- (109) Rahusen FD, Pijpers R, Van Diest PJ, Bleichrodt RP, 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.
- (110) Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12(11):1527-32.
- (111) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16(2):441-52.

- (112) Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1858-69.
- (113) Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Dixon RC. Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet* 1988;1(8587):679-81.
- (114) Mustacchi G, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Rubagotti A, Perrota A. Tamoxifen or surgery plus tamoxifen as primary treatment for elderly patients with operable breast cancer: The G.R.E.T.A. Trial. Group for Research on Endocrine Therapy in the Elderly. *Anticancer Res* 1994;14(5B):2197-200.
- (115) Robertson JF, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up. *Eur J Cancer* 1992;28A(4-5):908-10.
- (116) Eisen A, Trudeau M, Shelley W, Sinclair S, Breast Cancer Disease Site Group. The role of aromatase inhibitors in adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: guideline recommendations. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2008.
- (117) Trudeau M, Singh B, Clemons M, Shelley W. The Role of taxanes in neoadjuvant chemotherapy for women with Non-metastatic Breast Cancer. Practice guideline report #1-20. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2004.
- (118) Guarneri V, Frassoldati A, Piacentini F, Jovic G, Giovannelli S, Oliva C, et al. Preoperative chemotherapy plus lapatinib or trastuzumab or both in HER2-positive operable breast cancer (CHERLOB Trial). *Clin Breast Cancer* 2008;8(2):192-4.
- (119) Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCready D, Pritchard KI, Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008;34(6):539-57.
- (120) Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Dirbas FM, Stockdale FE. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? *Breast J* 2001;7(2):131-7.
- (121) Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom E. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman M, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the Breast*. Philadelphia, PA: Lippincott & Wilkins; 2000; p. 645-60.
- (122) Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). (Publish Date June 10, 2003). [en línia]. [Data d'accés: 10/09/03]. Bethesda, MD: Cancer Therapy Evaluation Program. National Cancer Institute. URL disponible a: <http://ctep.cancer.gov>; 2003.
- (123) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352(9132):930-42.
- (124) Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19(3):602-11.
- (125) Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, 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.

- (126) De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44-53.
- (127) Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003;14(6):833-42.
- (128) Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;12(2):123-8.
- (129) Assikis V, Buzdar A, Yang Y, Smith T, Theriault R, Booser D, et al. A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 2003;97(11):2716-23.
- (130) Bull JM, Tormey DC, Li SH, Carbone PP, Falkson G, Blom J, et al. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 1978;41(5):1649-57.
- (131) Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2651-8.
- (132) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(6):976-83.
- (133) Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3686-96.
- (134) Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, Vindevoghel A, Michel J, Focan C, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3103-10.
- (135) Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302-13.
- (136) Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995;273(7):542-7.
- (137) Poole CJ, Earl HM, Hiller L, Dunn JA, Bathers S, Grieve RJ, et al. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(18):1851-62.
- (138) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1431-9.
- (139) Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664-71.

- (140) Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5381-7.
- (141) Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
- (142) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(8):809-20.
- (143) Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HE2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;24(suppl 1):S5.
- (144) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
- (145) Bartelink H, Rubens RD, van der SE, Sylvester R. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1997;15(1):207-15.
- (146) Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2718-27.
- (147) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353(9169):1993-2000.
- (148) Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19(4):931-42.
- (149) Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):343-53.
- (150) Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333(22):1444-55.
- (151) Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131-9.
- (152) Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3748-57.

- (153) Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83(6):1142-52.
- (154) Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641-8.
- (155) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949-55.
- (156) Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337(14):956-62.
- (157) Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1539-69.
- (158) Vujovic O, Perera F, Dar AR, Stitt L, Yu E, Voruganti SM, et al. Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):869-74.
- (159) Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, Ellis GK, Livingston RB, Pelton JG, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(1):23-35.
- (160) Nixon AJ, Recht A, Neuberg D, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, et al. The relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(1):17-21.
- (161) Ruo Redda MG, Verna R, Guarneri A, Sannazzari GL. Timing of radiotherapy in breast cancer conserving treatment. *Cancer Treat Rev* 2002;28(1):5-10.
- (162) Fiets WE, van Helvoirt RP, Nortier JW, van dT, I, Struikmans H. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients. a prospective, comparative, non-randomised study. *Eur J Cancer* 2003;39(8):1081-8.
- (163) Tubiana-Mathieu N, Lejeune C, Bonnier P, Genet D, Adjadj DJ, Berda JF, et al. Chemotherapy and concomitant irradiation in inflammatory breast cancer. *Anticancer Res* 2001;21(4B):3061-7.
- (164) Arcangeli G, Pinnaro P, Rambone R, Giannarelli D, Benassi M. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):161-7.
- (165) Dubey A, Recht A, Come SE, Gelman RS, Silver B, Harris JR, et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(4):877-84.
- (166) Montemurro F, Gatti M, Redana S, Jacomuzzi ME, Nanni D, Durando A, et al. Concurrent radiotherapy does not affect adjuvant CMF delivery but is associated with increased toxicity in women with early breast cancer. *J Chemother* 2006;18(1):90-7.

- (167) Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131(1):108-10.
- (168) Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van H, I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3381-7.
- (169) Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den BW, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007 ;82(3):265-71.
- (170) Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fourneret P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7(8):652-6.
- (171) Algara M, Sanz X, Foro P, Lacruz M, Reig A, Quera J, et al. Risk factors of local relapse in breast cancer: the importance of age. *Clin Transl Oncol* 2007;9:110-6.
- (172) Singletary SE. Lobular carcinoma in situ of the breast: A 31-year experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Breast Dis* 1994;8:157-63.
- (173) Brito RA, Valero V, Buzdar AU, Booser DJ, Ames F, Strom E, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001;19(3):628-33.
- (174) Truong PT, Woodward WA, Thames HD, Ragaz J, Olivetto IA, Buchholz TA. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes: an analysis of prospective data from British Columbia and the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):59-65.
- (175) Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82(3):247-53.
- (176) Algara M, Foro P, Reig A, Lacruz M AC, Valls A. Utilidad del hipofraccionamiento. Resultados preliminares. *Oncología* 1999;22(4):35-40.
- (177) Ellis M, Hayed D, Lippman M. Treatment of metastatic disease. In: Harris JE, Lipman ME, Morrow M, Osborne KE, (Eds.), editors. *Diseases of the breast*. 3th Edition. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins; 2004; p. 1101-34.
- (178) Mouridsen H, 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.
- (179) Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14(9):1391-8.
- (180) Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3386-95.



- (181) Howell A, Robertson JF, Quaresma AJ, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3396-403.
- (182) Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3439-60.
- (183) Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21(4):588-92.
- (184) Alba E, Martin M, Ramos M, Adrover E, Balil A, Jara C, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2587-93.
- (185) Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart A, Pluzanska A, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel vs. paclitaxel as frontline therapy for metastatic breast cancer: first report of overall survival. *J Clin Oncol* 2004;22:5S.
- (186) Gennari A, Amadori D, De Lena M, Nanni O, Bruzzi P, Lorusso V, et al. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3912-8.
- (187) Alba E, Ruiz-Borrego M, Martin M, et al. Prolongation of TTP by maintenance therapy with PLD in a multicenter phase III randomized trial following standard chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 2007.
- (188) O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2812-23.
- (189) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719-26.
- (190) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
- (191) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265-74.
- (192) Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2889-95.
- (193) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.

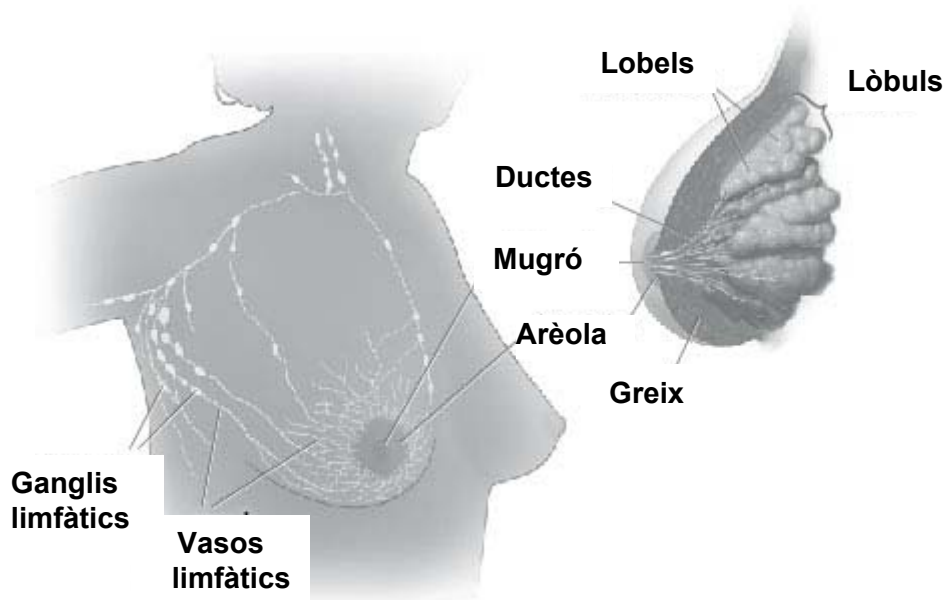
- (194) Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76.
- (195) Miles D, Chan A, Romieu G. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: AVADO. *Proc Am Soc Clin Oncol*: abs.1011; 2008.
- (196) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494-500.
- (197) Rosselli dT, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, 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 May 25;271(20):1593-7.
- (198) Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, III, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17(3):1080-2.
- (199) Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271(20):1587-92.
- (200) ESMO Guidelines Task Force. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. [en línia]. [Data d'accés:14/04/03]. Lugano, Switzerland: European Society for Medical Oncology (ESMO); 2002. Disponible a: [http://www.esmo.org/reference/reference\\_guidelines.htm](http://www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm); 2002.
- (201) College of American Pathologists. Disponible a: [http://www.cap.org/apps/cap\\_portal?\\_nfpb=true&\\_pageLabel=reference](http://www.cap.org/apps/cap_portal?_nfpb=true&_pageLabel=reference) [Data d'accés:23/09/08] 2008
- (202) Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007;50(4):409-17.

## PART III. GUIA PER A PACIENTS: CÀNCER DE MAMA

### DEFINICIÓ

El càncer de mama és un tumor maligne que s'inicia en el teixit de la glàndula mamària.

#### La mama



La mama està situada a sobre dels músculs que cobreixen les costelles. Principalment està formada per teixit adipós (de greix) que és el que li dona consistència i volum. La mama es compon de lòbuls, que a la vegada contenen els lobels, on hi ha les glàndules de secreció de la llet. Hi ha uns petits conductes, anomenats *ductes*, que connecten les glàndules, els lòbuls i els lobels. Mitjançant els ductes la llet arriba fins al mugró, que es troba al centre de l'arèola (la zona de pell més fosca que envolta el mugró).

Tota la mama està irrigada per vasos sanguinis i vasos limfàtics. Els vasos sanguinis aporten sang a les cèl·lules. Els vasos limfàtics formen part del sistema de defenses del cos i es connecten amb els ganglis, que són els que atrapen els bacteris, les cèl·lules canceroses i altres substàncies perjudicials que li arriben a través de la limfa, un líquid de color clar que circula pels vasos limfàtics. Els ganglis limfàtics més propers a la mama són a l'axilla, a l'artèria mamària i a la zona supraclavicular (per sobre de la clavícula, a la base del coll).

#### El càncer de mama

Les cèl·lules del cos són la unitat més bàsica de vida. S'agrupen i formen els teixits, els quals alhora es constitueixen en els òrgans del cos, com ara els pulmons, el fetge, etc.

Normalment les cèl·lules creixen i es divideixen per formar noves cèl·lules que el cos necessita. Quan les cèl·lules envelleixen, moren i són reemplaçades per les noves. De vegades aquest cicle es pot alterar: les cèl·lules no moren quan ho haurien de fer i alhora en van creant de noves, de manera que el cos es troba amb un excés de

cèl·lules que no necessita. Aquestes cèl·lules poden formar una massa o un teixit que es denomina *tumor*.

Els tumors poden ser benignes o malignes:

**Tumors benignes:** no són càncer. Les seves cèl·lules no envaeixen altres parts del cos; generalment es poden treure i no solen tornar a aparèixer.

**Tumors malignes:** sí que són càncer. Les cèl·lules d'aquests tumors poden envair teixits propers o bé disseminar-se per altres parts del cos. Aquesta disseminació des d'una part del cos a una altra s'anomena *metàstasi*.

El càncer de mama es pot trobar en diferents situacions:

- ***In situ*:** es diu així quan es troba localitzat on es va iniciar, al ducte o al lòbul.
- **Infiltrant:** quan trenca el ducte o el lòbul i infiltra el teixit de la mama.
- **Amb disseminació limfàtica:** quan les cèl·lules canceroses són transportades als ganglis a través de la limfa. El grup ganglionar que més sovint queda afectat és el de l'aixella.
- **Amb disseminació a través de la sang:** la sang transporta les cèl·lules canceroses a altres òrgans; els més freqüents són els ossos, el fetge, el pulmó i el cervell. Així, el càncer que es genera en aquests òrgans té el mateix tipus de cèl·lules que el càncer de mama, per tant s'anomena càncer de mama amb metàstasi òssia, per exemple; no és un càncer d'ossos i, per tant, és tractat com a càncer de mama amb metàstasi.

## CAUSES

Es desconeix quines són les causes exactes del càncer de mama. La investigació mostra que algunes dones amb certs factors de risc tenen més probabilitat que altres dones de desenvolupar càncer de mama.

Un factor de risc és qualsevol element que augmenta les possibilitats que una persona pugui desenvolupar càncer, però la majoria no en són causa directa. Hi ha factors de risc que es poden controlar, com el tabaquisme, i d'altres que no, com l'edat i els aspectes hereditaris.

En el cas del càncer de mama, es consideren de risc elevat:

**L'edat.** El risc de patir càncer de mama augmenta amb l'edat. La majoria dels casos solen aparèixer per sobre dels 50 anys. Aquesta malaltia no és gaire comuna abans de la menopausa.

**Els antecedents familiars.** Les dones amb un familiar de primer grau (mare, germana, filla) que han passat o passen per un càncer de mama tenen més risc de desenvolupar-lo. Aquest risc pot ser més elevat si hi ha més d'un familiar de primer grau afectat, especialment si a més s'ha produït abans de la menopausa. Aquests casos estan relacionats amb canvis genètics.

**Canvis genètics:** alguns canvis o mutacions en certs gens són els responsables de l'augment del risc. Els gens als quals s'ha associat més risc són el BRCA1 i BRCA2. Aquestes mutacions es detecten mitjançant una anàlisi de sang específica. Aquesta

prova no està recomanada per a totes les dones en general, només per a aquelles a qui el metge ho indiqui, especialment en les famílies de les característiques esmentades.

Altres factors de risc són els següents:

**Antecedents personals de càncer de mama.** Les dones que han tingut un càncer de mama tenen més risc, al llarg del temps, de desenvolupar-ne un altre a l'altra mama.

**Alteracions a la mama.** A vegades, a través d'una biòpsia es detecten cèl·lules anormals no canceroses. S'anomena *hiperplàsia atípica*, i la seva presència augmenta el risc de càncer.

**Exposició a estrogen.** L'estrogen és una hormona femenina que controla el desenvolupament de les característiques sexuals secundàries, com el desenvolupament de les mames. La producció d'estrògens disminueix amb la menopausa. Alguns estudis mostren que l'exposició a l'estrogen durant molt de temps pot incrementar el risc de càncer de mama.

- Les dones que han tingut la primera menstruació abans dels 12 anys o la menopausa després dels 55 tenen més risc, perquè han estat més temps exposades a l'estrogen.
- Les dones que han tingut el primer fill després dels 30 anys.
- Les dones que no han tingut mai fills.
- Les dones que utilitzen la teràpia substitutiva hormonal en la menopausa.

**Radioteràpia.** La utilització de la radiació a altes dosis per a tractaments específics abans dels 30 anys augmenta el risc de desenvolupar càncer de mama al llarg dels anys. Per exemple, en el cas d'haver estat tractada per limfoma no hodgkinià amb radiació al tòrax.

**Factors de l'estil de vida.** Com en altres tipus de càncer, els estudis continuen mostrant que diversos factors de l'estil de vida poden contribuir al desenvolupament del càncer de mama, com ara:

- Sobrepès o obesitat després de la menopausa
- Poc exercici físic
- Excés de consum d'alcohol

---

## SÍMPTOMES

En fases inicials de la malaltia, el càncer de mama no acostuma a presentar símptomes. Quan és diagnosticat en aquestes fases, normalment és perquè la dona està seguint un programa de prevenció (cribratge) o perquè es fa una mamografia per una altra causa.

Els símptomes més comuns són:

- Aparició d'un nòdul a la mama que prèviament no hi era
- Aparició d'un nòdul a l'aixel·la
- Canvi de mida d'alguna de les mames
- Irregularitats en el contorn de la mama
- Alteracions en la pell de mama: canvis de color, pell de taronja, nafres
- Canvis en el mugró: retracció, secreció de fluid
- Menys mobilitat en una de les mames quan s'aixequen els braços alhora

Aquests símptomes també poden ser causats per altres problemes de salut. Si apareixen s'ha de consultar el metge per fer el diagnòstic al més aviat possible.

.....

## DIAGNÒSTIC

### Proves diagnòstiques

En general, es fan servir diverses proves per diagnosticar el càncer i per determinar el seu grau d'extensió a altres òrgans. No totes les proves es fan en totes les persones, depèn de factors com l'edat i l'estat de salut, el tipus de càncer, la gravetat dels símptomes i els resultats de proves anteriors.

En el cas del càncer de mama es poden fer les proves següents:

**Antecedents mèdics i exploració física.** El metge us pot preguntar sobre els antecedents mèdics propis i familiars. Després farà una exploració física de les mames per avaluar la presència o no de nòduls, l'estat de la pell, el mugró, si hi ha ganglis a l'aixel·la i una exploració física general.

**Mamografia de diagnòstic.** La mamografia de diagnòstic és similar a la de cribratge, però recull més imatges i es poden detallar més, especialment sobre la zona que s'ha detectat com anormal. La mamografia és una prova que utilitza raigs X per fer les radiografies. És una prova senzilla.

**Ecografia.** Aquesta prova es fa mitjançant ultrasons, que són ones de so d'alta freqüència que impacten a les diferents estructures que es volen estudiar i generen un eco que és recollit per un ordinador, que el reproduïx en forma d'imatges. Permet distingir entre una massa sòlida i una de contingut líquid. És una prova complementària a la mamografia, és molt senzilla i no és dolorosa.

**Ressonància magnètica (RM).** Per generar les imatges utilitza camps magnètics, d'aquí ve el seu nom. És la prova que té més capacitat per diferenciar les estructures del cos, especialment els teixits tous com el cervell, per exemple. La indicació la farà el metge per a casos concrets.

**Punció-aspiració amb agulla fina (PAAF).** Consisteix en la introducció d'una agulla fina fins al nòdul amb l'ajuda de la palpació o l'ecografia. L'agulla està connectada a una xeringa i s'aspira una petita quantitat de líquid per tal d'analitzar-lo. Aquesta prova es fa ambulatoriament. Pot ser una mica molesta.

**La biòpsia.** És una prova que permet donar un diagnòstic definitiu. Una biòpsia consisteix a extreure una petita quantitat de teixit per a una anàlisi microscòpica. Això permet conèixer el tipus de cèl·lules i les característiques del tumor. Aquestes dades són molt importants per determinar el pronòstic i decidir el tipus de tractament més adequat.

La biòpsia es pot obtenir de diferents formes:

- Biòpsia estereotàxica: també es fa una punció amb agulla, però el nòdul es localitza a través del mamògraf. Es fa ambulatoriament.
- Biòpsia quirúrgica: es tracta de cirurgia menor. S'extreu una quantitat de teixit del nòdul (biòpsia per incisió) o s'extreu el nòdul sencer (biòpsia per excisió).

**Determinacions de receptors hormonals.** Quan s'analitza el teixit, es fa una prova per detectar si aquest té receptors de l'hormona d'estrógen i de l'hormona de progesterona (les hormones femenines). Les cèl·lules del càncer que tenen aquests receptors necessiten les hormones per poder créixer, i això pot ajudar a determinar el pronòstic i el tractament, si les cèl·lules tenen probabilitat de respondre a la teràpia hormonal.

**Determinació dels receptors del gen HER2/neu.** També s'analitzen en el teixit. El gen HER2/neu genera una proteïna específica que participa en la regulació del creixement cel·lular. Entre el 15% i el 20% dels càncers de mama presenten positivitat per a aquesta proteïna. La seva presència elevada indica un creixement més ràpid de les cèl·lules tumorals i, també, més probabilitat que el càncer torni després del tractament. Actualment hi ha tractaments específics amb la funció de bloquejar l'acció d'aquest gen.

**Anàlisi de sang.** Es fa una anàlisi completa de la sang per valorar l'estat general.

- **Marcadors tumorals.** També es pot determinar la presència d'unes proteïnes anomenades marcadors tumorals que, per al càncer de mama, són l'antigen carcinoembrionari (CEA) i el CA 15-3. La presència d'un marcador tumoral amb nivells més alts o més baixos del normal poden indicar un procés anormal en el cos, que pot ser degut al càncer o a una altra malaltia que no ho és. Aquests marcadors es poden prendre com a referència per al seguiment del tractament.

**Tomografia axial computada (TAC o TC).** Es tracta d'una prova que utilitza raigs X i que permet visualitzar de manera tridimensional les parts internes del cos. Això és possible perquè es prenen moltes imatges que es combinen entre si per reproduir la imatge tridimensional final. De vegades s'injecta a la vena una substància anomenada *contrast*, similar a una tinció especial, per poder visualitzar alguns detalls específics.

**Gammagrafia òssia.** Aquesta prova s'utilitza especialment per conèixer si el càncer s'ha disseminat en els ossos del cos. Per dur-la a terme és necessari administrar per via venosa un radioisòtop que és captat per les cèl·lules de l'òrgan o teixit que es vol estudiar. Després de l'administració s'espera un temps determinat perquè es produeixi aquesta absorció i una càmera especial recull la radioactivitat gamma que emeten els ossos i el reproduïx en imatges on es poden veure les parts sanes i les afectades.

**Tomografia per emissió de positrons (PET).** Consisteix a injectar a la vena una substància de sucre amb elements radioactius, i la màquina del PET capta imatges de com les cèl·lules utilitzen aquesta substància, és a dir, identifica l'activitat metabòlica de les cèl·lules. Les cèl·lules malignes s'acostumen a identificar a les imatges com a àrees d'alta activitat. És una prova que, quan es du a terme, serveix per complementar informació d'altres proves.

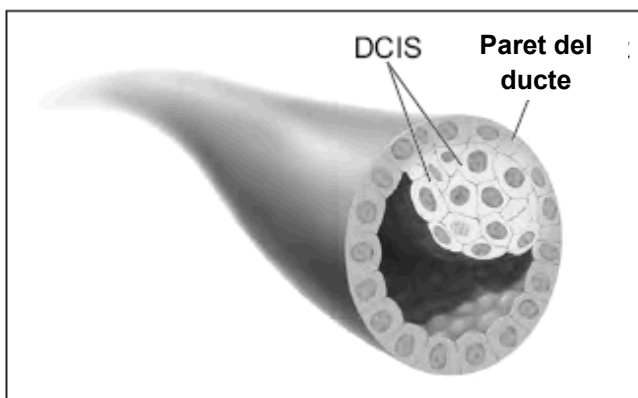
### Extensió (estadiatge)

Després de confirmar el diagnòstic de càncer de mama és necessari conèixer-ne el grau d'extensió per planificar el tractament més adequat. El grau d'extensió també s'anomena *estadiatge* del tumor.

Els estadis del càncer de mama són els següents:

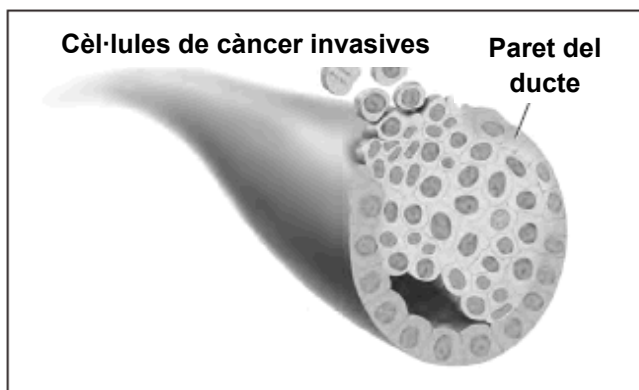
#### Estadi 0: carcinoma *in situ*

- **Carcinoma *in situ* lobular (LCIS)**. Les cèl·lules canceroses es troben dintre del conducte del lòbul. Rarament és un tumor invasiu, però la seva presència incrementa el risc de càncer en les dues mames.
- **Carcinoma ductal *in situ* (DCIS)**. També denominat *carcinoma intraductal*. Les cèl·lules canceroses es troben dintre del ducte. En aquest estadi no envaeix les estructures properes, però podria créixer i passar a carcinoma invasiu si no es tracta.



#### Estadi I

És l'estadi inicial del càncer invasiu de mama. El tumor afecta les estructures properes, però no s'ha estès fora de la mama. Té una mida aproximada no superior a 2 cm i els ganglis no n'estan afectats.



#### Estadi II

Hi pot haver diverses situacions:

- El tumor no és més gran de 2 cm i s'estén als ganglis limfàtics de l'aixella.
- El tumor té una mida de 2 a 5 cm i pot estar disseminat o no als ganglis de l'aixella.
- El tumor és més gran de 5 cm, però no s'ha disseminat als ganglis de l'aixella.



## Estadi III

El tumor pot ser gran i estar disseminat a la mateixa mama i als ganglis de l'aixella. També anomenat *càncer localment avançat*. Hi pot haver una de les situacions següents:

- Estadi IIIA
  - El tumor és més petit de 5 cm, està disseminat als ganglis de l'aixella, els quals estan adherits a altres estructures properes.
  - El tumor és més gran de 5 cm i està disseminat als ganglis de l'aixella.
- Estadi IIIB
  - El càncer ha crescut i s'ha estès a la pell o a la paret toràcica.
  - El càncer s'ha disseminat als ganglis d'aixella de manera massiva.
  - El càncer s'ha disseminat als ganglis limfàtics mamaris interns o de la paret toràcica.
  - *Càncer inflamatori de mama*: aquest és un tipus molt poc freqüent d'estadi IIIB. Es caracteritza perquè la mama està envermellida i inflamada perquè les cèl·lules canceroses obstrueixen els vasos limfàtics de la mama.
- Estadi IIIC

Es tracta d'un tumor de qualsevol mida que s'ha disseminat en diferents vies:

  - Als ganglis de la paret toràcica i l'aixella.
  - Als ganglis supraclaviculars i infraclaviculars
- Estadi IV

La metàstasi és a distància. El càncer s'ha disseminat a altres parts del cos.

  - *Càncer recurrent*: es produeix quan, un cop ha passat un temps després d'haver tingut càncer de mama, torna a aparèixer localitzat a la mama, a la paret toràcica o en una altra part del cos.

## TRACTAMENT

### 1. TIPUS DE TRACTAMENT

El tractament del càncer de mama depèn de la mida, l'estadiatge del tumor, el tipus biològic de tumor (grau de diferenciació cel·lular, receptors hormonals i de HER2), com també de la situació de salut específica de cada persona. Com en altres tumors, el tractament és multidisciplinari, és a dir, diverses disciplines de la salut intervenen per treballar juntes i combinar teràpies.

#### 1.1. Cirurgia

En general, com més petit és el tumor més opcions quirúrgiques hi ha. La cirurgia és un dels tractaments més freqüents en el càncer de mama. N'hi ha de diferents tipus:

##### **Cirurgia conservadora**

- Tumorectomia: consisteix en l'extirpació del nòdul i d'un petit marge de teixit que no té càncer al voltant del nòdul.

- Mastectomia parcial o segmental: extirpació d'un quart o d'un segment de la mama que comprèn el tumor.

En aquests casos, després de la intervenció s'aplica radioteràpia sobre la zona afectada. La combinació de la cirurgia i la radioteràpia rep el nom de *tractament conservador*. Si calgués aplicar quimioteràpia, la radioteràpia s'ha d'ajornar per al final.

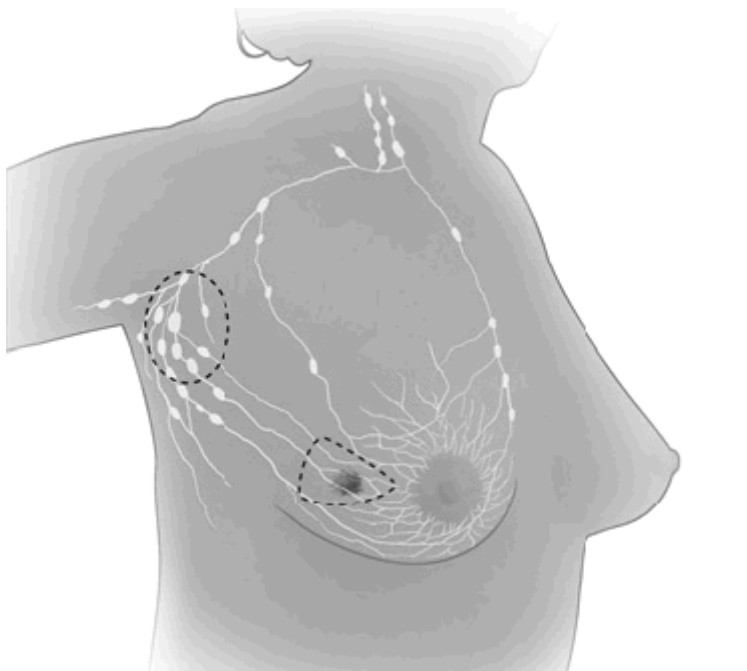
### Cirurgia radical

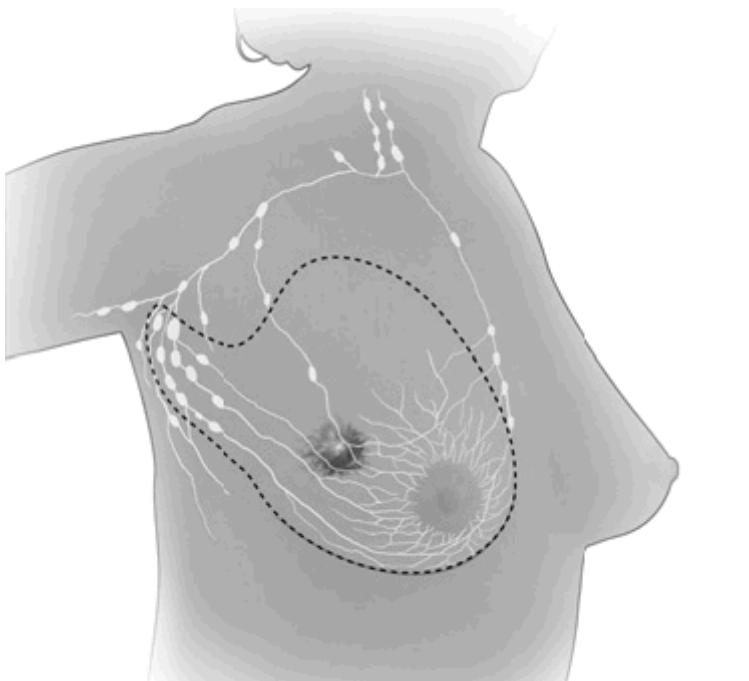
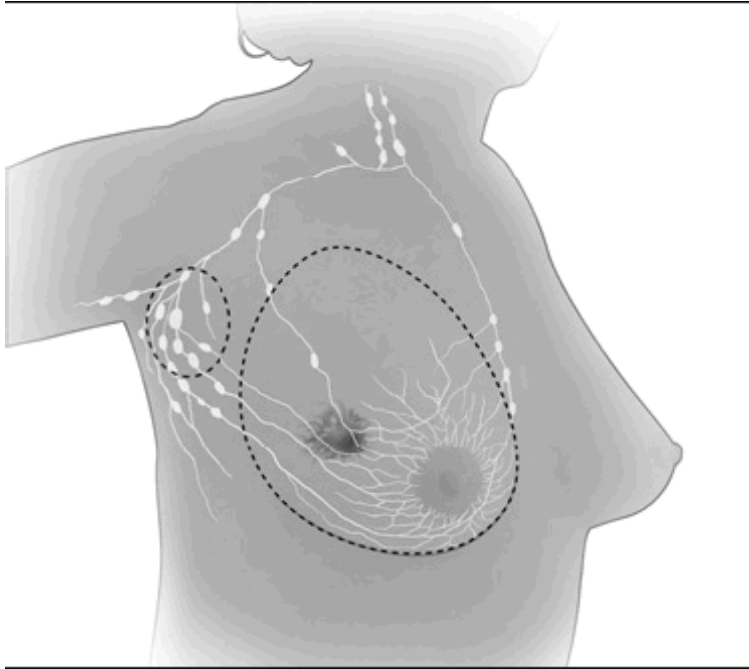
- Mastectomia radical simple: consisteix en l'extirpació de tota la mama, inclòs el mugró, però no els ganglis limfàtics.
- Mastectomia radical modificada: s'extirpa la mama i els ganglis limfàtics de l'aixella.

Limfadenectomia axil·lar: consisteix, independentment de la tècnica quirúrgica utilitzada, en l'extirpació de ganglis de l'aixella per tal d'analitzar-los i veure si hi ha cèl·lules canceroses. La quantitat de ganglis extirpats pot variar. L'objectiu és treure'ls tots per analitzar si n'estan afectats i evitar deixar cèl·lules que puguin portar a una recaiguda.

Biòpsia del gangli sentinella: l'objectiu és identificar el primer gangli sobre el qual drena la mama. Si el gangli està afectat pel tumor cal revisar la resta de ganglis axil·lars i extirpar-los. Si no ho està, es pot evitar la limfadenectomia i els efectes que se'n poden derivar (limfedema).

Reconstrucció de la mama: aquesta intervenció no està dirigida al tractament del càncer, sinó a restablir la forma de la mama en els casos en què s'ha practicat una mastectomia. Aquesta intervenció es pot fer en el mateix moment en què es practica l'extirpació de la mama (reconstrucció immediata) o posteriorment en una altra intervenció quirúrgica (reconstrucció diferida). La reconstrucció es pot dur a terme amb teixits d'una altra part del cos (empelts) o amb implants sintètics (pròtesis internes). També és possible no fer la reconstrucció i utilitzar pròtesis externes.





## 1.2. Radioteràpia

La radioteràpia és un tractament que empra raigs d'alta energia per eliminar les cèl·lules canceroses.

En el càncer de mama és habitual aplicar radioteràpia després de la intervenció quirúrgica amb l'objectiu de destruir possibles restes de cèl·lules tumorals.

Hi ha dos tipus de radioteràpia:

**Radioteràpia externa:** la radiació prové d'una màquina externa al cos i és dirigida específicament sobre el lloc on es vol aplicar el tractament. S'aplica diàriament, 5 dies a la setmana, i acostuma a durar diverses setmanes. El moment de l'aplicació

del tractament en la màquina és molt curt, de pocs minuts.

**Braquiteràpia o radioteràpia interna:** consisteix en la implantació d'uns tubs de plàstic estrets i l'aplicació, a través dels tubs, d'una substància radioactiva directament o a prop d'on s'ha extirpat el tumor.

### 1.3. Quimioteràpia

El tractament amb quimioteràpia es refereix a l'ús de medicaments específics que tenen com a objectiu destruir les cèl·lules canceroses. Els medicaments es distribueixen per tot el cos a través de la sang (vegeu l'apartat de tractament).

La quimioteràpia es pot administrar en diverses modalitats:

**Quimioteràpia adjuvant o complementària:** s'administra després de l'extirpació quirúrgica del tumor i/o dels ganglis per evitar recaigudes i disseminació.

**Quimioteràpia neoadjuvant o primària:** s'administra com a primer tractament, abans de la cirurgia, per reduir la mida del tumor i evitar la disseminació.

**Quimioteràpia pal·liativa:** s'aplica en els casos de malaltia disseminada amb la finalitat de prolongar la supervivència i tractar els símptomes.

La quimioteràpia que es fa servir en el tractament del càncer de mama pot ser administrada per via oral o per via endovenosa (a través de les venes), segons els medicaments que s'emprin. Generalment l'aplicació d'aquests tractaments no requereix ingressar a l'hospital i es desenvolupa als hospitals de dia, és a dir, ambulatoriament.

### 1.4. Teràpia hormonal

Alguns tumors de mama necessiten hormones per créixer. La teràpia hormonal és útil per controlar i tractar els tumors amb resultats positius a les anàlisis de receptors de l'estrogen i la progesterona (vegeu l'apartat de proves diagnòstiques).

Aquesta teràpia consisteix a administrar hormones, generalment per via oral, que bloquegen l'acció dels estrògens sobre les cèl·lules malignes del càncer de mama o la seva formació. Amb aquesta acció n'impedeixen el creixement i el tumor pot disminuir i fins i tot desaparèixer.

El tractament hormonal es pot administrar sol o bé combinat amb quimioteràpia.

### 1.5 Teràpies biològiques: anticossos monoclonals

Les teràpies biològiques actuen ajudant el sistema immunològic (de les defenses del cos) a lluitar contra el càncer. Només actuen contra les cèl·lules malignes i no sobre les sanes i, per tant, els efectes secundaris són menors i generalment ben tolerats.

S'indica aquest tractament quan són alts els nivells del gen HER2/neu (vegeu l'apartat de proves diagnòstiques), el qual participa en el creixement cel·lular. El fàrmac actua bloquejant aquest gen, cosa que fa més lent o atura el creixement de les cèl·lules malignes. El fàrmac emprat és el trastuzumab, i es pot aplicar sol o amb quimioteràpia. L'administració es fa per via venosa.

## **2. ELS EFECTES SECUNDARIS**

El càncer de mama i el seu tractament poden ocasionar diferents efectes secundaris, que es poden produir a causa de molts factors, com ara el tipus de cirurgia, la dosi, la durada i el tipus de quimioteràpia o de radioteràpia i, també, les característiques individuals de cada persona. Molts d'aquests trastorns són temporals i es poden controlar amb facilitat, i n'hi ha d'altres que cal tractar més específicament. Al llarg del període de tractament es fan controls rutinaris per prevenir-los i tractar-los si apareixen.

### **2.1. Cirurgia**

El temps de recuperació després de la intervenció quirúrgica depèn de cada persona. En aquests tipus de cirurgia poden ocórrer algunes de les situacions següents:

**Postoperatori immediat.** Com en altres intervencions, durant els primers dies la zona operada està més delicada i poden aparèixer alguns petits hematomes. Generalment aquestes molèsties desapareixen en unes 2 setmanes.

**Alteracions sensitives locals.** Després de la intervenció és freqüent la disminució de la sensibilitat o tenir sensació de "suro" a la zona operada. Amb el temps tendeix a desaparèixer i pràcticament es normalitza després de mesos o un any després de la intervenció.

**Desequilibri postural.** Si s'ha extirpat una de les mames es pot sentir una mica de desequilibri, especialment si la mida de la mama és gran. Aquesta és una situació transitòria, però pot provocar molèsties al coll i l'esquena.

**Mobilitat del braç.** Si s'han extirpat els ganglis axil·lars, els músculs del braç poden estar més rígids i dèbils. És beneficiós iniciar exercicis, fins i tot just després de la intervenció quirúrgica gradualment, segons les possibilitats de moviment, per reduir la rigidesa i el dolor i mantenir la mobilitat del braç. L'equip assistencial us indicarà alguns exercicis.

**Limfedema.** L'extirpació dels ganglis pot comportar seqüeles en la circulació del líquid limfàtic. Com que no es tenen els ganglis, el líquid es pot acumular a causa de la dificultat de drenatge o circulació. Es manifesta amb inflor del braç on s'ha fet la cirurgia (limfedema). Es tracta d'una seqüela crònica i progressiva que pot aparèixer poc després de la cirurgia o després de mesos o anys. No totes les dones el desenvolupen, però cal dur a terme algunes accions específiques al llarg de tota la vida per prevenir-lo o millorar-lo. Els objectius principals són afavorir la circulació del braç i evitar infeccions.

*Recomanacions:*

- Eviteu portar roba ajustada o joies o el rellotge al braç afectat.
- No porteu l'equipatge o les bosses de compra en aquest braç.
- Per depilar-vos, feu servir cremes o màquines elèctriques. No utilitzeu fulles d'afaitar per evitar talls.
- La presa de la pressió arterial, les punxades per a extraccions de sang, l'aplicació de tractaments a través de les venes, etc. s'han de fer al braç no afectat.
- Quan feu servir productes com ara detergents o en treballs de jardineria, empreu guants per tal d'evitar infeccions.

- En la manicura, eviteu tallar les cutícules.
- Protegiu el braç al màxim per evitar talls, cops, cremades, cremades del sol, etc.
- Feu els exercicis que us recomani l'equip assistencial.

## 2.2. Radioteràpia

Els efectes secundaris de la radioteràpia poden ser diferents, segons el tipus de radioteràpia utilitzada, de la dosi i de la zona del cos per irradiar. Els més habituals en el tractament del càncer de mama són els següents:

**Alteracions locals de la pell.** És freqüent que la pell de la zona que es tracta es torni més sensible, seca o fins i tot una mica vermella. Aquests problemes desapareixen amb el temps.

*Recomanacions:*

- Feu servir roba de cotó, tant els sostenidors com altres peces que estiguin en contacte amb la pell.
- La roba ha de ser ampla per tal d'evitar friccions i facilitar el contacte de l'aire amb la pell.
- Tingueu cura de la pell. Abans d'emprar qualsevol producte, com els sabons, llets cutànies o antisèptics, consulteu amb l'equip assistencial per aplicar els més indicats, ja que poden interferir en el tractament o bé augmentar les alteracions cutànies.
- Feu servir sabons neutres per a la higiene. Eviteu friccions a la pell.
- Si teniu picor, no us grateu. Podeu aplicar una bossa de fred embolicada en un teixit de cotó o bé una infusió freda de camamilla.

**Fatiga o cansament.** Generalment, quan es rep un tractament de radioteràpia es pot tenir la sensació de cansament, especialment en les últimes setmanes de tractament, que pot continuar algunes setmanes després d'haver-lo finalitzat.

*Recomanacions:*

- Feu exercici regularment, segons l'hàbit i la capacitat de cada persona i adaptat a la situació de fatiga en què us trobeu. Passejar o caminar diàriament també és una manera de fer exercici. Les persones que practiquen aquestes activitats expliquen que tenen més sensació de força, més apetit, milloren els hàbits intestinals i els ajuda a estar més satisfets de la seva pròpia imatge.
- Preserveu i dosifiqueu la vostra energia. Al llarg del dia hi ha una variació en les diferents sensacions de força/debilitat. Mireu de fer les activitats que requereixen més esforços en els moments en què tingueu més vitalitat.
- Mantingueu la vigilància i el control amb l'equip assistencial d'altres efectes secundaris o problemes que podrien incrementar la sensació de fatiga, com ocasionalment pot passar, per exemple, amb les dificultats per dormir.

## 2.3. Quimioteràpia

La quimioteràpia actua específicament sobre les cèl·lules que es divideixen ràpidament, tant en les canceroses com en les sanes. És per això que poden aparèixer efectes secundaris, els quals poden ser diferents, tant de tipus com d'intensitat, segons el medicament utilitzat, la dosi i la durada del tractament. Tenint en compte la localització de les cèl·lules que es divideixen ràpidament, els efectes secundaris es relacionen amb:

- Cèl·lules de la sang: quan la quimioteràpia afecta les cèl·lules sanes de la sang pot augmentar el risc de tenir infeccions, o més facilitat per fer-se hematomes o per sagnar i sentir-se més feble o cansat que habitualment.
- Cèl·lules de les arrels dels cabells: segons el medicament utilitzat hi pot haver pèrdua del cabell o canvi del color i consistència.
- Cèl·lules del tracte digestiu: són aquelles que es troben a la boca, l'estómac i a altres parts de l'aparell digestiu. En aquest sentit, es podria produir pèrdua de l'apetit, nàusees, vòmits, diarrea, dificultat per empassar o tenir algunes nafres a la boca i als llavis.

Els efectes secundaris més freqüents són:

### **Alteracions de la mucosa de la boca**

- Sequedat de la boca (xerostomia): es produeix quan les glàndules salivals no produeixen prou saliva. És un efecte secundari temporal i quan les glàndules es recuperen tornen a fer la seva funció.
- Nafres a la boca (mucositis): la mucositis és una inflamació de la mucosa de l'interior de la boca. La millor cura és intentar prevenir-la o tractar-la precoçment per tal que les molèsties no siguin gaire importants.

Algunes de les funcions com mastegar, empassar, assaborir i parlar poden estar-ne afectades o són més dificultoses.

### *Recomanacions:*

- Mantingueu una bona higiene bucal. Renteu-vos les dents de 3 a 4 vegades al dia amb un raspall suau. Podeu mullar el raspall amb aigua tèbia per tal que sigui més tou.
- Glopegeu de 4 a 6 vegades al dia, especialment després dels àpats, amb col·lutoris no alcohòlics o amb infusions fredes de camamilla o farigola.
- Beveu petits sorbets d'aigua al llarg del dia i feu servir saliva artificial per humidificar la boca en cas de sequedat.
- Mastegueu xiclets o mengeu caramels que no tinguin sucre per ajudar a produir saliva.
- A l'hora dels àpats convé que el menjar sigui tou, més aviat fred o de temperatura ambient. S'hi poden afegir salses o caldos per fer-lo més sucós.
- Eviteu el menjar de textura aspra.
- Eviteu el menjar que sigui molt àcid o molt especiat.
- Eviteu irritants com el cafè, el tabac i l'alcohol.
- Eviteu productes dolços i/o enganxosos.
- En el cas que noteu gust metàl·lic, feu servir coberts de plàstic.

### **Nàusees i vòmits**

Les nàusees i els vòmits es poden presentar al llarg de les diferents fases del tractament. Poder ser:

- Aguts: generalment ocorren unes hores després d'haver rebut el tractament.
- Retardats: ocorren entre 1 i 5 dies després de la quimioteràpia.
- Anticipatoris: es presenten abans d'iniciar el tractament, com a conseqüència de cicles anteriors. Els desencadenants poden ser les olors o pensar en el tractament.

Quan són lleus i es tracten ràpidament poden ser incòmodes, però no greus. Quan són persistents poden causar deshidratació, desequilibri electrolític, pèrdua de pes i fins i tot generar ganes d'abandonar el tractament. Actualment es disposa de medicaments molt efectius per controlar-los.

*Recomanacions:*

- Repartiu el menjar en petites quantitats al llarg del dia, en 5 o 6 vegades.
- Mastegueu lentament. Preneu-vos el temps que necessiteu.
- Si apareix la nàusea, deixeu l'àpat per a més endavant.
- Eviteu les olors del menjar.
- Eviteu portar roba ajustada, cinturons, etc.
- Beveu glops de líquids freds al llarg del dia.
- Eviteu beure molt durant els àpats, es té més sensació de sacietat.
- Descanseu després de menjar, però eviteu estirar-vos fins després d'una hora.

Algunes persones senten milloria fent algun tipus d'exercici de concentració, relaxació o visualització positiva. Els ajuda a disminuir l'angoixa o l'anticipació a les nàusees i els vòmits.

## **Diarrea**

La diarrea es caracteritza per un augment de la freqüència de les deposicions i la consistència quasi líquida d'aquestes. Si la diarrea persisteix més de 24 hores cal consultar-ho amb l'equip assistencial. La diarrea pot ocasionar desequilibris electrolítics i deshidratació.

*Recomanacions:*

- Eviteu el consum de cafeïna, alcohol, greixos, molta fibra, suc de taronja o prunes i menjars molt especiats.
- Eviteu l'ús de laxants si no estan indicats.
- Mengeu poca quantitat i amb més freqüència al llarg del dia.
- Beveu una quantitat abundant de líquids com aigua, infusions, suc, caldos, etc. per evitar la deshidratació. En situacions més greus de diarrea algunes persones poden necessitar sèrums per via venosa per compensar les pèrdues.
- En alguns casos l'equip assistencial us pot indicar la utilització de medicaments antidiarreics.
- Si fos necessari, el metge podria indicar fer modificacions en la dosi dels tractaments.

## **Estrenyiment**

A vegades el tractament pot provocar estrenyiment. També hi ha altres factors que hi poden contribuir, com ara la reducció de l'activitat habitual o els canvis en la dieta. Si l'estrenyiment perdura 2 dies s'ha de consultar amb l'equip assistencial; en cap cas s'han de prendre laxants o altres productes sense consultar-ho prèviament.

*Recomanacions:*

- Mantingueu una certa activitat física, com per exemple caminar diàriament.
- Beveu al llarg del dia 1,5 o 2 litres d'aigua, infusions, caldos. Inicieu el dia amb una infusió o un got d'aigua tèbia.
- Incorporeu aliments que aportin més fibra com ara fruites i verdures.
- Procureu adoptar un horari rutinari per anar al lavabo.



## **Fatiga o cansament**

És un dels efectes secundaris més freqüents i es caracteritza per la pèrdua d'energia i la sensació de cansament, que en alguns casos pot afectar de manera important la vida quotidiana. Pot aparèixer durant el tractament, especialment en els últims dies, i continuar durant alguns més.

Es poden seguir les mateixes recomanacions que en el cas de tractament amb radioteràpia.

## **Caiguda dels cabells (alopècia)**

Aquest és un efecte secundari que es produeix amb certa freqüència, però no en tots els casos, i depèn del tipus de tractament. De vegades els cabells no cauen, però en pot quedar afectada la qualitat i tornar-se més secs i opacs.

La caiguda dels cabells acostuma a ser temporal, però pot representar una incomoditat important per a la persona, tant en l'àmbit psicològic com d'autoimatge i qualitat de vida. És un efecte que es pot conèixer amb antelació, segons el tipus de tractament, cosa que permet adoptar diverses opcions d'acord amb el que sigui més convenient per a cada persona.

### *Recomanacions:*

- *Sobre els cabells i el cuir cabellut*
  - Feu servir un xampú suau com els infantils.
  - Si el tractament provoca la caiguda total dels cabells, talleu-vos-els molt curts abans que comenci a caure. D'aquesta manera, evitareu veure la caiguda gradual dels cabells.
  - Hidrateu el cuir cabellut sovint amb crema hidratant.
  - Protegiu-vos el cap de l'exposició al sol amb bufandes o mocadors.
  - També durant l'hivern, per no perdre calor corporal.
  - No empreu l'assecador de cabells amb aire molt calent.
  - No feu servir productes químics com ara per allisar els cabells o tenyir-los, ni que sigui semipermanent.
  
- *Sobre postissos i perruques*
  - Abans que comencin a caure els cabells podeu triar algun postís o perruca. Això us permetrà escollir el color i l'estil similars a l'habitual.
  - Trieu botigues que tinguin experiència amb pacients de càncer. Les perruques han de tenir bona qualitat per no irritar el cuir cabellut.
  
- *Sobre els nous cabells*

Després dels tractaments els cabells tornen a créixer. Normalment, fins a recuperar el seu to habitual, poden trigar 12 mesos. Quan comença a sortir novament al principi poden ser més fràgils o més fins, i el color una mica diferent. Fins que tornin al seu estat natural podeu seguir algunes d'aquestes recomanacions:

- Renteu-vos els cabells 2 cops a la setmana.
- Feu-vos massatges sobre el cuir cabellut per treure descamacions o pells seques.

- Limiteu el nombre i la intensitat de raspallats i l'ús de l'assecador amb aire molt calent.
- Feu servir un raspall suau per pentinar els cabells nous.
- Eviteu aplicar cap tipus de tinció dels cabells com a mínim fins a 3 mesos després d'haver finalitzat els tractaments.

### **Baixada de defenses (neutropènia)**

Una infecció es produeix quan bacteris, virus o fongs afecten el cos, i el sistema immunològic (les defenses) no els destrueix ràpidament. Aquest sistema de defensa es compon de diversos elements: la pell, la melsa, els ganglis limfàtics, la medulla òssia dels ossos llargs del cos i els leucòcits o glòbuls blancs de la sang. Hi ha un tipus de leucòcits, anomenats neutròfils, que destrueixen els bacteris nocius. La disminució dels neutròfils es diu *neutropènia*.

Quan es té neutropènia hi ha risc que una infecció menor es torni més greu i poden aparèixer símptomes com:

- Febre
- Calfreds
- Inflamació de la gola o la boca
- Dolor abdominal
- Dolor o coïssor durant la micció; augment del nombre de miccions
- Diarrea i/o irritació de la zona perianal
- Envermelliment o inflamació al voltant d'una ferida o petit tall de la pell
- Pèrdua vaginal inusual o picor

Segons la situació s'administra un tractament específic, com ara antibiòtics o antifúngics (contra els fongs) o altres medicaments que ajudin a augmentar les defenses. Si la infecció és greu podria ser necessari l'ingrés a l'hospital per administrar els tractaments per via venosa.

#### *Recomanacions:*

- Consulteu sempre a l'equip assistencial si teniu febre igual o superior a 38 °C.
- Preneu una dieta equilibrada i descansu adequadament.
- Eviteu estar entre multituds i a prop de persones malaltes.
- Consulteu amb el metge les vacunacions. Algunes vacunes com la de la grip estan elaborades amb virus atenuats i podrien causar una infecció greu.
- Pel mateix motiu, eviteu estar en contacte amb persones recentment vacunades amb virus vius atenuats (poliomielitis, grip, xarampió...), fins i tot criatures.
- No compartiu alguns estris personals com ara els de menjar, beure o rentar-se les dents.
- No mengeu aliments crus com ara carn, mariscos o ous. Renteu molt bé les fruites i verdures fresques.
- Renteu-vos les mans freqüentment al llarg del dia, especialment abans de menjar i després d'haver anat al lavabo.
- Dutxeu-vos o banyeu-vos diàriament i protegiu la pell amb llets o locions per evitar la sequedat i les fissures.
- Tingueu cura en manipular objectes punxants com ganivets i tisoires.
- Si teniu animals domèstics, no netegeu els seus estris ni recolliu els excrements, ni que sigui amb bosses de plàstic.
- Feu servir guants en les feines de neteja de la casa o de jardineria, també protegeixen davant de talls o cremades.
- Netegeu-vos les dents i les genives amb un raspall ben suau.
- En la manicura, tant de les mans com dels peus, no talleu les cutícules.

### **Disminució de plaquetes (*trombocitopènia*)**

Es tracta d'un nivell molt baix de plaquetes a la sang. Les plaquetes també s'anomenen *trombòcits* i són les cèl·lules encarregades d'aturar els sagnats. Les persones que tenen trombocitopènia són més propenses a sagnar o fer-se hematomes fàcilment. Hi ha diverses opcions per al seu tractament mèdic.

#### *Recomanacions:*

- No beveu alcohol ni preneu cap medicament sense consultar-ho prèviament. Hi ha medicaments que poden empitjorar el risc de sagnar.
- Per a la higiene dental feu servir raspalls molt tous.
- Quan us moqueu el nas, feu-ho suaument, sense forçar l'expulsió.
- Tingueu cura amb el maneig d'estris punxants o tallants.
- Per a la depilació eviteu ceres i fulles de rasurar.
- Eviteu els esports de contacte o altres activitats que puguin causar ferides.

### **Disminució dels glòbuls vermells (*anèmia*)**

Es tracta d'un nivell baix de glòbuls vermells (eritròcits). Aquestes cèl·lules són les encarregades de transportar l'oxigen que entra pels pulmons a la resta de l'organisme. Tot i que no dona símptomes, es pot detectar a través dels controls rutinaris que es fan durant els tractaments, i corregir fàcilment. Si el nivell de glòbuls vermells és molt baix pot presentar símptomes. Els principals són el cansament, la debilitat, la dificultat respiratòria en petits esforços, palpitations, mareig i pal·lidesa cutània.

#### *Recomanacions:*

- Descanseu tant com pugueu.
- Dormiu les hores habituals que us proporcionen un son reparador.
- Adapteu les activitats a la capacitat. Eviteu esforços que suposin un cansament afegit.
- Fraccioneu els àpats per evitar digestions pesades.

### **Menopausa precoç i infertilitat**

No tots els fàrmacs provoquen aquest efecte secundari. Els fàrmacs que indueixen a la interrupció del cicle menstrual, sigui transitòriament (amenorrea) o permanent (menopausa) ho fan actuant sobre els ovaris. D'altra banda, l'edat influeix significativament en aquest efecte. Les dones amb edat propera a la menopausa tenen més possibilitats de presentar menopausa precoç. Les dones que es troben per sota dels quaranta anys aproximadament poden tenir un període transitori sense la menstruació (amenorrea) i després un percentatge alt recuperen l'activitat ovàrica normal. Després d'aquesta edat el percentatge de recuperació del cicle menstrual és molt reduït.

#### **2.4. Hormonoteràpia**

Els efectes secundaris d'aquest tractament depenen del tipus de fàrmac utilitzat, com també de la resta de les característiques individuals de la persona. Els més generals són similars al del procés natural de la menopausa.

Els més comuns són:

**Onades de calor.** Principalment les pateixen les dones properes al període de la menopausa. Hi ha tractaments farmacològics (no hormonals) que poden millorar aquesta situació.

### **Alteracions vaginals**

- Sequedat. La sequedat o irritació vaginal pot ser molesta i pot afectar les relacions sexuals.
- Pèrdues petites de sang o menstruació irregular. Aquestes irregularitats no són normals i si apareixen s'han de consultar sempre amb el metge.

**Augment de pes.** Es pot augmentar de pes, generalment de manera no gaire important.

**Osteoporosi.** És la pèrdua de calç als ossos amb augment del risc de fractura. Es pot prevenir amb l'exercici, una dieta rica en calç i fàrmacs específics.

*Recomanacions:*

*Onades de calor*

- Estigueu en llocs amb la temperatura ambiental baixa.
- Feu respiracions profundes i exercicis de relaxació.

*Sequedat vaginal*

- Podeu utilitzar lubricants vaginals hidrosolubles. Si no n'hi ha prou, consulteu-ho amb el vostre l'equip assistencial per valorar altres alternatives.

*Augment de pes*

- No cal fer una dieta d'aprimament. Mantenir regularment l'activitat física i una dieta equilibrada acostuma a ser suficient, atès que l'increment de pes sol ser moderat.

## **2.5. Teràpies biològiques**

Els efectes secundaris d'aquests tractaments són similars als processos de refredat i grip: febre, calfreds, debilitat o nàusea. Després del primer tractament aquests símptomes s'acostumen a atenuar.

---

## **LA VIDA DIÀRIA**

En general el ritme de la vida quotidiana es veu alterat durant els períodes de tractament. Durant aquest temps és necessari tenir més cura d'una mateixa i atendre les necessitats que vagin sorgint, adaptant el ritme diari a les noves situacions.

Aquest és un procés que cada persona es planteja d'acord amb les seves capacitats, prioritats i experiències. És un moment per pensar com continuar desenvolupant la vida quotidiana sense sentir-se sobrecarregada i sense deixar que la malaltia es converteixi en el centre de la vida.

Tenir cura d'una mateixa implica molts aspectes. La nutrició i mantenir-se activa són dos elements clau per tenir més sensació de benestar.

És necessària una aportació de calories i proteïnes diàries suficients per evitar oscil·lacions importants en el pes i mantenir la força. Menjar bé ajuda a sentir-se millor i tenir més energia.

L'activitat física també ajuda en aquest sentit. Hi ha moltes opcions per fer activitats, com caminar, anar a la piscina, fer ioga o d'altres. L'activitat augmenta la força, l'energia i també ajuda a disminuir l'estrès.

Consulteu amb l'equip assistencial el tipus d'activitat que podeu desenvolupar, aquest us assessorarà d'acord amb la vostra situació individual.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

*The NCCN Patient Guidelines* [en línia].  
<[http://www.nccn.org/patients/patient\\_gls.asp](http://www.nccn.org/patients/patient_gls.asp)>

*National Cancer Institute* [en línia].  
<<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/patient>>

*Cancer Net URL* [en línia].  
<<http://www.asco.org/patient/Cancer+Types/Breast+Cancer>>

---

## ANNEXOS

### ANNEX 1. INDICADORS D'IMPLEMENTACIÓ DE LES RECOMANACIONS

#### Indicador núm. 1: ESTUDI CITOHISTOLÒGIC

Nom de l'indicador	REALITZACIÓ DE L'ESTUDI HISTOLÒGIC
<b>Justificació</b>	La realització de biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) proporciona material suficient per a la realització de tècniques immunohistoquímiques per avaluar l'estat dels receptors hormonals, la valoració de proteïnes tumoralsupressores o amb valor predictiu de resposta com el HER2. Amb això s'evita la necessitat de cirurgia oberta per al diagnòstic de patologia benigna i permet el diagnòstic de malignitat fent possible una adequada programació del tractament.
<b>Dimensió</b>	Efectivitat
<b>Fórmula</b>	$\frac{\text{Nombre de pacients amb diagnòstic de c. de mama i realització de BAG}}{\text{Nombre de pacients amb diagnòstic de carcinoma maligne de mama}} \times 100$
<b>Explicació de termes</b>	Biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) = constància a la documentació revisada (HC documental o informatitzada) de l'informe histopatològic
<b>Població</b>	Totes la pacients donades d'alta en el període d'estudi amb diagnòstic principal de carcinoma maligne de mama. (Codi ICD-9 = 174) <ul style="list-style-type: none"> <li>• En queden excloses les microcalcificacions i nòduls no palpables.</li> </ul>
<b>Tipus</b>	Procés
<b>Fonts de dades</b>	Documentació clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Informes d'anatomia patològica</li> <li>✓ Curs clínic</li> </ul>
<b>Comentari</b>	Nota: si consta la petició però no es localitza l'informe (en la HC o en el servei d'Anatomia Patològica) es considera que no compleix el criteri.

## Indicador núm. 2: INFORME RADIOLÒGIC

Nom de l'indicador	DIAGNÒSTIC PER IMATGE
<b>Justificació</b>	La valoració radiològica és preceptiva en els casos de sospita de càncer de mama i el seu objectiu és contribuir al diagnòstic. La mamografia pot ser suficient o requerir altres tècniques de diagnòstic per imatge de manera complementària. En qualsevol cas serà un estudi inicial l'informe del qual ha d'aportar informació suficient per permetre el diagnòstic, o fer una valoració del grau de sospita.
<b>Dimensió</b>	Efectivitat, continuïtat assistencial
<b>Fórmula</b>	$\frac{\text{Nombre de pacients amb c. de mama i informe complet en el seu estudi diagnòstic per imatge}}{\text{Nombre de pacients amb estudi amb c. de mama i realització de diagnòstic per imatge}} \times 100$
<b>Explicació de termes</b>	<p><b>Diagnòstic per imatge:</b> qualsevol de les proves d'imatge realitzades (mamografia, ecografia, pneumooncografia, galactografia, tomografia per emissió de positrons —PET— o ressonància magnètica)</p> <p><b>Informe complet:</b> constància documentada en la HC (documental o informatitzada) dels següents elements:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ SEMPRE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripció morfològica</li> <li>• Mida tumoral localització</li> </ul> </li> <li>✓ EN CAS DE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mamografia: grau de sospita de malignitat amb utilització del Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)</li> <li>• Si no és lesió única: hi ha de constar multicentricitat / multifocalitat</li> </ul> </li> </ul>
<b>Població</b>	<p>Totes la pacients donades d'alta en el període d'estudi amb diagnòstic principal de carcinoma maligne de mama. (Codi ICD-9 = 174)</p> <p><u>Criteri d'inclusió:</u> mamografies realitzades en altres serveis de referència o programa de cribratge</p>
<b>Tipus</b>	Procés
<b>Fonts de dades</b>	<p>Documentació clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informes de diagnòstic per imatge radiològica o</li> <li>• Comentaris del Comitè de mama (actes o HC)</li> </ul>
<b>Comentari</b>	Solament es considerarà complet l'indicador si consten a l'informe radiològic TOTS els paràmetres que es refereixen a l'explicació de termes.

### Indicador núm. 3: INFORME D'ANATOMIA PATOLÒGICA

Nom de l'indicador	CONTINGUT DE L'INFORME D'ANATOMIA PATOLÒGICA
<b>Justificació</b>	El tractament apropiat del càncer de mama depèn d'una informació clara, estandarditzada i comprensiva de la patologia del tumor primari, teixits circumdants i ganglis limfàtics regionals.
<b>Dimensió</b>	Efectivitat, continuïtat assistencial
<b>Fórmula</b>	$\frac{\text{Nombre d'informes d'anatomia patològica en càncer de mama invasiu que inclouen els elements requerits internacionalment}}{\text{Nombre d'informes d'anatomia patològica en càncer de mama invasiu}} \times 100$
<b>Explicació de termes</b>	<p><b>Elements requerits:</b> constància documentada en la HC (documental o informatitzada) dels següents elements:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripció macroscòpica</li> <li>• Mida del tumor</li> <li>• Tipus histològic</li> <li>• Grau histològic</li> <li>• Presència o absència de multifocalitat</li> <li>• Presència o absència d'afectació de marges quirúrgics</li> <li>• Presència o absència d'invasió vascular/limfàtica</li> <li>• Ganglis: número i afectació o gangli sentinella (si escau)</li> </ul> <p>QUAN NO EXISTEIXI ESTUDI IMMUNOHISTOQUÍMIC PREOPERATORI, l'informe haurà d'incloure també receptors hormonals (Re i Rp) i proteïnes HER2</p>
<b>Població</b>	Tots els informes de pacients donades d'alta en el període d'estudi amb diagnòstic principal de carcinoma maligne de mama (codi ICD-9 = 174) i que han estat intervingudes amb exèresi del tumor.
<b>Tipus</b>	Procés
<b>Fonts de dades</b>	<p>Documentació clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informe/s d'anatomia patològica</li> </ul>
<b>Comentari</b>	Solament es considerarà complet l'indicador si consten en l'informe radiològic TOTS els paràmetres que s'esmenten en l'explicació de termes.



#### Indicador núm. 4: CIRURGIA CONSERVADORA

<b>Nom de l'indicador</b>	<b>CIRURGIA CONSERVADORA</b>
<b>Justificació</b>	La cirurgia conservadora ha mostrat iguals resultats que la cirurgia més radical i representa el tractament d'elecció de la majoria dels càncers de mama actuals de petita grandària i d'aquells més grans en els quals la QT (neoadjuvant) permet reduir-ne la dimensió.
<b>Dimensió</b>	Atenció centrada en el pacient (satisfacció)
<b>Fórmula</b>	$\frac{\text{Nombre de pacients amb càncer de mama sotmeses a cirurgia conservadora}}{\text{Nombre de pacients diagnosticades de c. de mama}} \times 100$
<b>Explicació de termes</b>	Cirurgia conservadora: primera cirurgia terapèutica amb exèresi completa de la lesió mamària sospitosa amb segmentectomia, quadrantectomia, tumorectomia o tècniques oncoplàstiques. Sempre referit a la primera cirurgia.
<b>Població</b>	Totes les pacients donades d'alta en el període d'estudi amb diagnòstic principal de carcinoma maligne de mama. (Codi ICD-9 = 174)
<b>Tipus</b>	Procés
<b>Fonts de dades</b>	Documentació clínica: <ul style="list-style-type: none"><li>• Full quirúrgic</li><li>• Curs clínic</li></ul>

## Indicador núm. 5: GANGLI SENTINELLA

<b>Nom de l'indicador</b>	<b>BIÒPSIA SELECTIVA DE GANGLI SENTINELLA (BSGS)</b>
<b>Justificació</b>	La BSGS s'admet avui dia com a tècnica estàndard en el tractament quirúrgic del c. de mama que evita limfadenectomies innecessàries i disminueix la morbiditat. Requereix l'existència d'un equip multidisciplinari (cirurgia, anatomopatòleg i especialista en m. nuclear). Té un elevat valor predictiu negatiu.
<b>Dimensió</b>	Adequació
<b>Fórmula</b>	$\frac{\text{Ús de tècnica validada de BSGS}}{\text{Nombre de centres avaluats}} \times 100$
<b>Explicació de termes</b>	<p>BSGS: localització intraquirúrgica del gangli sentinella, usant tècniques isotòpiques i/o colorimètriques</p> <p>Validació: seguiment de recomanacions específiques (cal verificar-les a cada centre), per a la validació de la tècnica.</p>
<b>Població</b>	El centre o centres avaluats
<b>Tipus</b>	Estructura
<b>Fonts de dades</b>	Adreça del centre Serveis quirúrgics i medicina nuclear

## Indicador núm. 6: TRACTAMENT SISTÈMIC HORMONAL

<b>Nom de l'indicador</b>	<b>TRACTAMENT SISTÈMIC HORMONAL</b>
<b>Justificació</b>	El tractament sistèmic hormonal està recomanat en les pacients amb tumors amb receptors hormonals positius, una vegada acabada la quimioteràpia. En les pacients d'edat superior a 70 anys i receptors hormonals positius, hi ha estudis aleatoritzats que suggereixen millor supervivència si reben tractament hormonal que si reben quimioteràpia.
<b>Dimensió</b>	Efectivitat i adequació
<b>Fórmula</b>	$\frac{\text{Nombre de pacients amb receptors hormonals positius i tractament hormonal}}{\text{Nombre de pacients amb receptors hormonals positius}} \times 100$
<b>Explicació de termes</b>	<p>Determinació de receptors hormonals: immunohistoquímica o bioquímica</p> <p>Tractament hormonal: inclou qualsevol dels elements següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifèn</li> <li>• Letrozol (Femara ®)</li> <li>• Anastrozol (Arimidex ®)</li> <li>• Exemestà (Aromasin ®)</li> <li>• Zolodes</li> </ul>
<b>Població</b>	Totes les pacients donades d'alta durant el període d'estudi amb diagnòstic principal de carcinoma maligne de mama (codi ICD-9 = 174) i receptors hormonals positius.
<b>Tipus</b>	Procés
<b>Fonts de dades</b>	<p>Documentació clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Curs clínic</li> <li>• Informe d'AP</li> <li>• Documentació oncològica (CCEE)</li> </ul>

**Indicador núm. 7: INTERVAL ENTRE TRACTAMENT QUIRÚRGIC I ADJUVANT**

<b>Nom de l'indicador</b>	<b>INTERVAL ENTRE TRACTAMENT QUIRÚRGIC I ADJUVANT</b>
<b>Justificació</b>	L'inici del tractament adjuvant en el termini que estableixen els protocols i guies de pràctica clínica és molt important des del punt de vista de la qualitat assistencial. Es considera adequat el termini de 6 setmanes, per la necessitat de recuperació de la pacient, per la valoració pel Comitè de Mama i per la visita de l'oncòleg i/o radioterapeuta.
<b>Dimensió</b>	Efectivitat, risc
<b>Fórmula</b>	$\frac{\text{Nombre de pacients l'interval de les quals, entre cirurgia i primer tractament adjuvant, és igual o inferior a 6 setmanes o 30 dies laborables}}{\text{Nombre de pacients intervingudes quirúrgicament per c. de mama}} \times 100$
<b>Explicació de termes</b>	<p>Cirurgia: última cirurgia conservadora o cirurgia convencional (mastectomia)</p> <p>Tractament adjuvant: realització de quimioteràpia i/o radioteràpia</p> <p>Interval: dies transcorreguts des de la data de la cirurgia i la data d'inici del tractament adjuvant (QT i/o RT)</p>
<b>Població</b>	Totes la pacients donades d'alta en el període d'estudi amb diagnòstic principal de carcinoma maligne de mama (codi ICD-9 = 174).
<b>Tipus</b>	Resultat
<b>Fonts de dades</b>	<p>Documentació clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informe quirúrgic</li> <li>• Informe d'oncologia radioteràpica</li> <li>• Informe d'oncologia mèdica</li> </ul>
<b>Comentari</b>	En pacients joves amb receptors hormonals negatius es recomana iniciar el tractament abans de les 3 setmanes.

## ANNEX 2. RECOMANACIONS GENERALS PER A LA REDACCIÓ D'UN INFORME D'ANATOMIA PATOLÒGICA DE CÀNCER DE MAMA

### [ Protocol Surgical Pathology Cancer Case Summary ACP](201)

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                      Núm. 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

Estudi peroperatori:-----

Marges de resecció (distància i especificar marges):-----

Foto macro:                       Sí                       No                      Banc de tumors:                       Sí                       No

Clau de seccions: -----

#### DADES MICROSCÒPIQUES

**A. Lesió mamària maligna no infiltrant**

Present                       Absent

Ductal                      Grau nuclear :  Baix                       Intermedi                       Alt                       Amb necrosi                       Sense necrosi

Mida: \_\_\_\_\_ mm Patró de creixement \_\_\_\_\_ Índex de Van Nuys \_\_\_\_\_  
 Lobel·lar  Clàssic  Indeterminat  Pleomòrfic  
 Malaltia de Paget (sense tumor subjacent)

**B. Lesió mamària microinfiltrant**  Present  Absent

Carcinoma ductal microinfiltrant ( $\leq 1$  mm)

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

Típus histològic de lesió invasiva

Ductal (NOS)  Lobel·lar  Tubular  Anell de segell  
 Medul·lar  Mucinos  Papil·lar  Altres: \_\_\_\_\_

Diàmetre màxim de la lesió infiltrant: \_\_\_\_\_ mm

Grandària tumoral total (inclou CDIS  $> 1$  mm) \_\_\_\_\_ mm

Quantitat de CDIS  Igual o inferior 25%  Superior 25%

Tumor múltiple (inclou multifocal i multicèntric)  Sí  No

Distància entre lesions: \_\_\_\_\_

Grandària de totes les lesions: \_\_\_\_\_ mm

Grau del component infiltrant

				Suma de puntuació
Diferenciació tubular	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> Grau I (3-5 punts)
Pleomorfisme nuclear	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> Grau II (6-7 punts)
Nombre de mitosis	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 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 *in situ* i infiltrant

Afectació de la pell  Present  Absent

Invasió per extensió directa o discontinua del tumor a dermis, amb afectació o sense de l'epidermis i/o amb ulceració cutània neoplàsica

Í Infiltració de limfàtics dèrmics

Í Malaltia de Paget

Afectació del múscul

Í Present Í Absent

PT (segons l'última edició de la UICC de l'any 2002):



**D. Marges quirúrgics**

Í Lliures Í Afectats

Afectat/s (contacte amb la tinta xinesa). Especifiqueu component infiltrant o *in situ*, marge i extensió (mm):

-----

Marge de seguretat més pròxim a \_\_\_\_\_ mm.



**E. Altres lesions del parènquima mamari**

Í Present Í Absent



Í Hiperplàsia ductal	Í Sense atípia	Í Amb atípia
Í Neoplàsia lobel·lar <i>in situ</i>		
Í Cicatriu radial		
Í Lesió de cèl·lules columnars	Í Sense atípia	Í Amb atípia
Í Altres lesions (especifiqueu) _____		



**F. Ganglis limfàtics**

Í Sí Í No

Nombre total de ganglis limfàtics \_\_\_\_\_

Nombre de ganglis limfàtics afectats \_\_\_\_\_

Mida metàstasi major \_\_\_\_\_



Gangli sentinella	Nombre:		Mida:	
Í Estudi peroperatori	No	/	Si:	nombre afectats / nombre total
Í Estudi molecular	No	/	Si:	nombre afectats/nombre total
Í Estudi definitiu	nombre afectats/nombre total		Mida metàstasi més gran:	

pN (segons l'última edició de la UICC de l'any 2002)



**G. Estudis complementaris (cada hospital especificarà quins practica)**

Receptors d'estrògens      Í Positiu      Í Negatiu      % de cèl·lules positives \_\_\_\_\_

Receptors de progesterona      ↑ Positiu      ↑ Negatiu      % de cèl·lules positives \_\_\_\_\_  
Índex de proliferació:      % de cèl·lules positives \_\_\_\_\_

c-erbB-2/neu2:  
Immunotinció:      ↑ Positiu (3+)      ↑ Positiu (2+)      ↑ Negatiu (0 o 1+)  
FISH/CISH:      ↑ Amplificat      ↑ No amplificat      ↑ Polisomies \_\_\_\_\_

Altres determinacions (especifiqueu-les): \_\_\_\_\_

### Patró de creixement del DCIS

Sòlid  
Micropapil·lar  
Papil·lar/cribriforme  
Cribriforme  
Comedocarcinoma  
Altres (especifiqueu) \_\_\_\_\_

### Índex multifactorial de Van Nuys (per al DCIS)

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

### pT segons l'última edició de la UICC de l'any 2002

pTx (no avaluable)      pTis (carcinoma *in situ*)      pT1 mic ( $\leq 1$  mm)  
pT1a (> 1-5 mm)      pT1b (> 5-10 mm)      pT1c (> 10-20 mm)  
pT2 (> 20-50 mm)      pT3 (> 50 mm)      pT4 (invasió pell o paret toràtica)  
pT4a (invasió paret toràtica, no múscul pectoral)      pT4b (edema, incoent 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)

### pN segons l'última edició de la UICC de l'any 2002

↑ pNx (no s'han pogut estudiar els ganglis)  
↑ pN0 (ganglis sense metastasi, no estudis addicionals)



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

Í 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 0,2 mm i menys de 2 mm)
- pN1a (metàstasi en 1-3 ganglis limfàtics, almenys 1 amb més de 2 mm)
- pN1b (ganglis limfàtics de la regió 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)

Í 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 amb focus > 2 mm)
- pN2b (metàstasi clínicament aparent a la mamària interna en absència de metàstasi a ganglis axil·lars)

Í pN3 (metàstasi en 10 o més ganglis limfàtics metastàtics ipsilaterals axil·lars; o ganglis limfàtics infraclaviculars ipsilaterals; o ganglis limfàtics de la regió 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 2 mm 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(202)

Categories de resposta a la teràpia:

### Tumor:

- Resposta patològica completa (absència de carcinoma residual / absència de tumor residual invasiu amb presència de carcinoma ductal *in situ*)
- Resposta parcial
- Sense prova de resposta

Se suggereix que s'informi sobre la quantitat de component infiltrant o *in situ* i els canvis inflamatoris o de fibrosi atribuïbles a la quimioteràpia.

### Ganglis:

- 1. No hi ha proves de malaltia metastàtica ni de canvis en els ganglis limfàtics
- 2. No es detecta tumor metastàtic però hi ha proves de resposta fibroinflamatòria (*down-staging*)
- 3. Hi ha proves de malaltia metastàtica però també de resposta fibroinflamatòria
- 4. Hi ha proves de malaltia metastàtica sense resposta a la teràpia

## CASOS ESPECIALS DE PATOLOGIA MAMÀRIA

### Tumor fil-loide (tumor phyllodes)

Í Benigne      Í Indeterminat      Í Maligne

Cal especificar component/s sarcomatós/osos \_\_\_\_\_

Marges:

Í Lliures    Í Afecte/s (contacte amb la tinta xinesa). Especifiqueu \_\_\_\_\_ Í N/C

### Sarcoma de mama

Tipus histològic \_\_\_\_\_

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

Nre. mitosis (X10CGA) \_\_\_\_\_

### Bibliografia de l'Annex

College of American Pathologists [en línia]. <[http://www.cap.org/apps/capportal?\\_nfpb=true&\\_pageLabel=reference](http://www.cap.org/apps/capportal?_nfpb=true&_pageLabel=reference)> [Consulta: 23 de setembre del 2008].

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

